

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra Farmaceutické technologie

**Studium lisovatelnosti směsí Neusilinu® US2 s proměnným
zastoupením propylenglykolu**

Compressibility study of the mixture of Neusilin® US2 with varying amounts
of propylene glycol

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2018

Pavel Kotrbatý

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne

Pavel Kotrbatý

.....

Poděkování

Rád bych poděkoval především PharmDr. Barboře Vraníkové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, cenné rady a podporu při vypracovávání této práce. Dále bych chtěl poděkovat mým přátelům a rodině za podporu a poskytnuté zázemí.

Obsah

1 Abstrakt.....	6
2 Abstract.....	7
3 Cíle diplomové práce.....	8
4 Seznam použitých zkratk a symbolů.....	9
5 Úvod.....	10
6 Teoretická část.....	12
6.1 Příprava LSS.....	13
6.2 Výhody LSS.....	14
6.3 Nevýhody LSS.....	14
6.4 Látky užívané při přípravě LSS.....	15
6.4.1 Rozpouštědla.....	15
6.4.2 Nosiče.....	22
6.4.3 Obalovací materiály.....	30
7 Experimentální část.....	32
7.1 Použité přístroje.....	32
7.2 Použité suroviny.....	33
7.3 Postup práce.....	33
7.3.1 Příprava tabletoviny.....	33
7.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	34
7.3.3 Stanovení hmotnostní stejnoměrnosti.....	38
7.3.4 Pyknometrická hustota.....	38
7.3.5 Měření rozměrů tablet, destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu....	38
7.3.6 Stanovení oděru.....	39
7.3.7 Měření doby rozpadu tablet.....	39
8 Výsledky.....	40
8.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	40
8.2 Hmotnostní stejnoměrnost.....	44

8.3	Pyknometrická hustota.....	45
8.4	Pevnost tablet v tahu a destrukční síla.....	46
8.5	Oděr tablet.....	47
8.6	Doba rozpadu.....	48
9	Diskuze.....	49
9.1	Hodnocení energetického profilu lisování.....	49
9.2	Hodnocení hmotnostní stejnoměrnosti.....	50
9.3	Hodnocení pyknometrické hustoty.....	50
9.4	Hodnocení rozměrů tablet, destrukční síly a pevnosti tablet v tahu.....	51
9.5	Hodnocení oděru.....	51
9.6	Hodnocení doby rozpadu tablet.....	52
10	Závěr.....	53
11	Literatura.....	54

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Student: Pavel Kotrbatý

Školitel: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium lisovatelnosti směsí Neusilinu® US2

s proměnným zastoupením propylenglykolu

Příprava systémů kapalina v pevné fázi je moderní metoda, která umožňuje převedení léčiva v kapalně podobě do suchého volně tekoucího prášku vhodného pro lisování tablet. Tato metoda zvyšuje biologickou dostupnost ve vodě špatně rozpustných léčiv.

Cílem této diplomové práce bylo studium vlivu množství propylenglykolu na lisovatelnost liquisolid směsí a vlastnosti připravených tablet. Viskoelastické vlastnosti (E_1 - energie spotřebovaná na tření, E_2 - energie akumulovaná tabletou po vylisování, E_3 - energie uvolněná během dekomprese, E - celková energie a Pl – plasticita) se stanovily pomocí záznamu síla-dráha. Tablety získané z 13 různých tabletovin lišících se obsahem propylenglykolu a vylisované silou 1,5 kN se poté podrobily Lékopisným a dalším zkouškám (hmotnostní stejnoměrnost, pyknometrická hustota, výška a průměr, pevnost v tahu a oděr tablet a stanovila se doba jejich rozpadu). Jelikož tablety vykazovaly nízkou pevnost (max. $0,6583 \pm 0,0438$ MPa), nevyhovující dobu rozpadu (více než 1 hodina) a s výjimkou tablet obsahující nosič Neusilin® US2 a propylenglykol v poměru 10:9,5 (95 %) nevyhovovaly zkoušce na oděr, není kombinace Neusilinu® US2 a propylenglykolu vhodná k přípravě systému kapalina v pevné fázi.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Candidate: Pavel Kotrbatý

Supervisor: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Title of Diploma Thesis: Compressibility study of the mixture of Neusilin® US2 with varying amounts of propylene glycol

Preparation of liquisolid systems is modern method, which allows converting of a drug in a liquid form to a dry, free flowing powder blend suitable for further processing. This method leads to increases bioavailability of poorly water-soluble drugs.

The aim of this diploma thesis was to study influence of the amount of propylene glycol on the compressibility of liquisolid powder and properties of tablets. Viscoelastic properties (E_1 - energy of friction, E_2 - energy accumulated by the tablet after the compression, E_3 - energy released after decompression, E - total energy and Pl – plasticity) were determined from force-displacement record. Tablets were formed using a compression force of 1,5 kN from 13 different powder blends, which differ in used amount of propylene glycol. The obtained tablets were evaluated in compliance with Pharmacopoeia (mass uniformity, pycnometric density, height and diameter, tensile strength, friability and disintegration time). Tablets had low tensile strength (max. $0,6583 \pm 0,0438$ MPa), long disintegration time (more than 1 hour) and inconvenient values of friability (except of tablets containing Neusilin® US2 and propylene glycol in ratio 10:9,5). Therefore combination of Neusilin® US2 and propylene glycol is not suitable for preparation of liquisolid systems.

3 Cíle diplomové práce

Teoretická část této diplomové práce si klade za cíl přinést stručný popis přípravy systémů kapalina v pevné fázi neboli liquisolid systémů. Podrobněji se tato práce zaměří na pomocné látky, a to především na netěkavá rozpouštědla, dále pak na nosiče a obalovací materiály, které jsou nezbytné pro přípravu liquisolid systémů.

Cílem experimentální části je studium vlivu množství propylenglykolu na lisovatelnost směsí Neusilinu® US2 a jakostní parametry vzniklých tablet. V rámci práce se ohodnotí jednak viskoelastické vlastnosti směsi v průběhu lisování za pomoci záznamu síla-dráha a dále také vlastnosti připravených tablet včetně hmotnostní stejnoměrnosti, pyknometrické hustoty, výšky a průměru, pevnosti, oděru a doby rozpadu tablet.

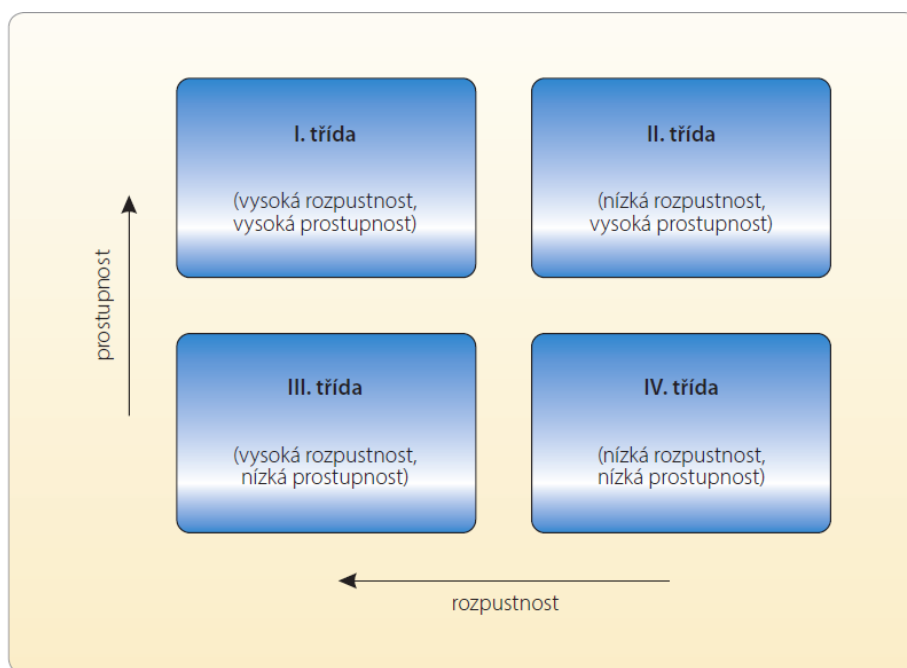
4 Seznam použitých zkratk a symbolů

GIT	gastrointestinální trakt
BCS	biofarmaceutický klasifikační systém
LSS	liquisolid systémy
PEG	polyethylenglykol
LS	liquisolid
HLB	hydrofilně - lipofilní rovnováha
SE	samoemulgující systém
SSA	specifický měrný povrch [m ² /g]
MCC	mikrokrystalická celulóza
w/v	hmotnostní koncentrace
E ₁	energie spotřebovaná na tření [J]
E ₂	energie akumulovaná tabletou po vylisování [J]
E ₃	energie uvolněná během dekomprese [J]
E _{lis}	energie lisování [J]
E	celková energie [J]
Pl	plasticita [%]
Ø	průměrná hodnota
s	směrodatná odchylka

5 Úvod

Pro dosažení zamýšleného farmakologického účinku léčiva v organismu je podstatná jeho výsledná biologická dostupnost. Jen jeho dostatečná koncentrace v krvi, respektive v místě účinku způsobí požadovaný farmakologický účinek. Jedním z nejdůležitějších parametrů ovlivňujících dosažení této požadované koncentrace je rozpustnost léčiva ve vodě a rychlost rozpouštění.¹

Léčivé látky můžeme rozdělit pomocí biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS). Ten zohledňuje jejich rozpustnost ve vodném prostředí a gastrointestinální prostupnost (permeabilitu) a rozděluje je do 4 základních skupin (obr. 1).¹



Obr. 1: Rozdělení léčivých látek do tříd podle biofarmaceutického klasifikačního systému¹

Vysoce rozpustné léčivo je podle systému BCS to, pro které platí, že se jeho nejvyšší dávka rozpustí v 250 ml vodného pufru obvykle v rozmezí pH mezi 1–8, obdobně za vysoce permeabilní léčivo je považováno to, které má nejméně 90% absorpci v GITu z podané dávky. Především řada nově syntetizovaných látek (uvádí

se až 70%) vykazuje špatnou rozpustnost ve vodě a v systému BCS se řadí do II. (nízká rozpustnost, vysoká prostupnost) nebo IV. třídy (nízká rozpustnost, nízká prostupnost).¹

Špatná rozpustnost s sebou přináší i menší biologickou dostupnost, proto byly popsány metody vedoucí ke zvýšení rozpustnosti těchto látek a tím i jejich biologické dostupnosti. Mezi tyto metody se řadí i systémy kapalina v pevné fázi, dalšími by pak byly například mikronizace, příprava nanokrystalů, formulace pevných disperzí nebo zapracování těžce rozpustného léčiva do pevné lékové formy v kapalné formě za pomoci samoemulgujících systémů.¹

6 Teoretická část

Systémy kapalina v pevné fázi, známé také z anglického jazyka jako *liquisolid systems* (zkráceně *LSS*), představují moderní způsob zpracování kapalných léčiv nebo látek v kapalně podobě (roztok, emulze, suspenze) do suchého, neadherentního, volně tekoucího a snadno lisovatelného prášku.^{1,2} Systémy kapalina v pevné fázi se vyvinuly z tzv. práškových roztoků, které se připravovaly inkorporací netěkavého rozpouštědla a v něm rozpuštěného léčiva na inertní nosič s velkým povrchem částic (např. oxid křemičitý). Vlastnosti těchto formulací ale neumožňovaly další zpracování do jiné než práškové podoby. Byly špatně lisovatelné a ani přidavkem vhodných plniv zlepšujících lisovatelnost, jako je například mikrokrytalická celulóza, nebylo nikdy dosaženo vlastností odpovídajících požadavkům farmaceutického průmyslu.¹

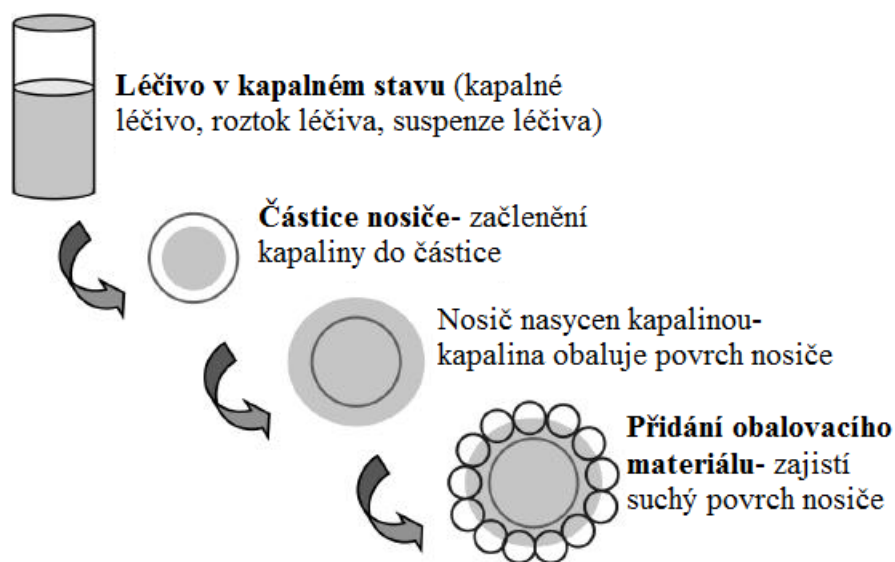
Liquisolid systémy oproti tomu využívají adsorpce léčiva v kapalně podobě na specifické pomocné látky se značnou absorpční kapacitou, která je dána velkým měrným povrchem, označované jako nosiče a ty jsou pak obaleny velmi jemným obalovacím materiálem rovněž s velkou absorpční kapacitou za vzniku suchého nepřilnavého prášku.¹

Léčivá látka je zpracována do prášku, ale je stále rozpuštěna v rozpouštědle, což napomáhá jejímu uvolňování.^{2,3} Systémy kapalina v pevné fázi jsou tedy schopny zajistit zvýšení rozpustnosti špatně rozpustných léčivých látek, čímž následně dochází i ke zvýšení jejich biologické dostupnosti.⁴ Vyšší biologická dostupnost je zajištěna především díky těmto 3 hlavním mechanismům⁵:

- zvětšení povrchu, ze kterého se léčivo uvolňuje
- větší rozpustnost (rozpouštědlo může hrát roli kosolventu)
- posílení smáčivosti částic léčiva.

6.1 Příprava LSS

Léčivá látka je nejprve převedena do kapalné podoby, a to tak, že se dle svých vlastností buď rozpustí nebo disperguje v požadovaném objemu netěkavého, s vodou mísitelného, inertního rozpouštědla. Vzniklý roztok nebo disperze se poté rovnoměrně sorbuje na přesně vypočítané množství vysoce porézního nosiče (obr. 2). Proces mísení lze rozdělit na 3 samostatné kroky. Při první fázi se směs rovnoměrně promíchává, aby se léčivo v tekuté podobě rovnoměrně včlenilo do směsi. Pro zajištění homogenního rozložení léčiva v celém objemu prášku se využívá vysokoobrátkových mixérů nebo fluidních zařízení, kde jsou roztok či disperze léčiva za pomoci nástřiku naneseny na částice nosiče. V druhé fázi se směs nechá ustálit přibližně 5 minut, aby došlo k začlenění kapalného léčiva do vnitřní struktury částic nosiče pomocí absorpce a adsorpce. Ve třetí fázi jsou takto vzniklé částice obaleny velmi jemnými částicemi (řádově s průměrem 10nm - 5μm) obalovacího materiálu.^{2,4}



Obr. 2: Schéma přípravy liquisolid systémů²

6.2 Výhody LSS

Formulace kapalina v pevné fázi má spoustu výhod:

1. Zvýšení biologické dostupnosti ve vodě špatně rozpustných léčiv v porovnání s konvenčními tabletami. ⁵
2. Mnoho špatně rozpustných a prakticky nerozpustných léčiv ve vodě lze formulovat do liquisolid systémů. ⁶
3. Tato formulace má nízké výrobní náklady (je levnější než měkké želatinové tobolky). ²
4. Podobná výroba jako u klasických tablet. ²
5. Uvolňování léčiva může být upraveno použitím vhodných pomocných látek, to znamená, že lze připravit nejen přípravky se zrychleným uvolňováním, ale také s uvolňováním řízeným. ^{2,4}
4. Léčivo je v tabletách nebo tobolkách stále drženo v solubilizovaném kapalném stavu. ⁴
6. Možnost průmyslové výroby. ⁷
7. Minimalizace vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva. ⁸
8. Zachována možnost diferenciací dávkové formy přidáním barviva do rozpouštědla. ⁹
9. Minimalizace obsahu pomocných látek v porovnání s jinými formulacemi (například pevné disperze). ⁹

6.3 Nevýhody LSS

U LSS nalezneme samozřejmě i nevýhody. Tuto techniku lze úspěšně aplikovat na nízké dávky ve vodě nerozpustných léčiv, zatímco zapracování větších dávek přináší značnou limitaci využití LSS. Protože léčiva potřebují velké množství rozpouštědla, musí být použito také velké množství nosiče a obalovacího materiálu, aby si výsledný prášek zachovával vhodné vlastnosti - přijatelný tok a dobrou lisovatelnost. Toto ovšem může vést ke zvýšení hmotnosti tablet až nad limit, kdy jsou pak tablety pro pacienta těžko polknutelné. V důsledku velkého množství

rozpouštědla, ale i obecně, může také docházet při lisování k vytlačování kapalné fáze z tablet (anglicky liquid-squeezing out fenomen).¹⁰ Bylo vyzkoušeno mnoho postupů, jak se těmto problémům vyhnout. Například zvýšení viskozity léčiva v kapalné formě přidáním pomocných látek (polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol 35000). Díky vyšší viskozitě není potřeba tak velkého množství nosiče a obalovacího materiálu. Další úspěšnou možností jak si poradit s vysokou dávkou ve vodě nerozpustného léčiva je užití moderních nosičů a obalovacích materiálů jako jsou Fujicalin® a Neusilin®, které mají velký specifický měrný povrch a velkou absorpční kapacitu.¹¹

Další nevýhodou je fakt, že pro přípravu LSS je požadována vysoká rozpustnost léčiva v rozpouštědle.¹¹

6.4 Látky užívané při přípravě LSS

6.4.1 Rozpouštědla

Rozpouštědla užívaná v LSS by měla splňovat některé základní vlastnosti. Měla by být inertní, s vodou mísitelná, netěkavá, s ne příliš vysokou viskozitou a bezpečná při požití per os. Rozpustnost léčiva v netěkavém rozpouštědle má velký vliv na výslednou hmotnost tablet a disoluční profil. Vyšší rozpustnost vede k užití menšího množství rozpouštědla a tedy i k menšímu množství nosiče a obalového materiálu a ve výsledku lze dosáhnout menších tablet. Na druhou stranu s vyšší rozpustností také stoupá rychlost uvolňování léčivé látky. Výběr rozpouštědla tedy závisí především na požadovaném výsledku. Pokud je požadavek dosáhnout zvýšení rychlosti uvolňování léčivé látky, použije se rozpouštědlo, ve kterém je látka vysoce rozpustná. Zatímco pro dosažení prolongovaného uvolňování léčiva se využije rozpouštědlo, ve kterém je léčivo méně rozpustné. Kromě rozpustnosti mají na uvolňování léčiva vliv i další fyzikálně-chemické parametry jako jsou polarita, lipofilita, viskozita a chemická struktura. Navíc se předpokládá, že rozpouštědlo v nízkých koncentracích může také fungovat jako pojivo a přispívat tak k pevnosti

tablet. Důvodem můžou být vodíkové můstky mezi hydroxylovými skupinami rozpouštědla a dalšími pomocnými látkami.¹¹

Glycerol

Glycerol je bezbarvá, čirá kapalina mastné sirupovité konzistence, neomezeně mísitelná s vodou a 96% ethanolem. V etheru a acetonu je těžce rozpustný a v chloroformu prakticky nerozpustný. Má hygroskopické vlastnosti, sladkou chuť a je bez zápachu.¹²

Je široce využíván ve farmacii, a to pro různé typy přípravků - orální, topické, ušní, oční a parenterální. V topických přípravcích a kosmetice se používá jako změkčovač a zvlhčovač. Dále lze využít jeho hygroskopických vlastností, díky kterým přispívá k zadržování vlhkosti v dermálních přípravcích a zabraňuje tak vysychání gelů a krémů. V parenterálních přípravcích se uplatňuje převážně jako rozpouštědlo. V orálních přípravcích se používá jako rozpouštědlo, smáčedlo, sladidlo v alkoholových roztocích, konzervans, pomocná látka pro zvýšení viskozity či jako osmoticky aktivní látka. Dále se využívá jako plastifikátor (například jako plastifikátor želatiny pro přípravu měkkých želatinových kapslí a želatinových čípků) a v kombinaci s dalšími látkami jako filmový potah.^{12, 13}

Glycerol se získává z tuků a olejů jako vedlejší produkt při výrobě mýdel a mastných kyselin. Lze jej také získat z přírodních zdrojů, například fermentací melasy z cukrové řepy v přítomnosti velkého množství siřičitanu sodného. Synteticky může být připraven chlorací a saponifikací propylenu.¹³

Glycerol se vyskytuje přirozeně v živočišných a rostlinných tucích a je součástí běžné stravy. Je snadno vstřebatelný z GITu a následně metabolizován na oxid uhličitý a glykogen nebo je využit na syntézu tuků. Vedlejší účinky plynou především z dehydratačních vlastností. Orální podání má mírný laxativní účinek. Větší dávky mohou vést k bolesti hlavy, žíznivosti, nauce a hyperglykémii. Glycerol může být také užit orálně na snížení nitroočního tlaku a to v dávkách 1-1,5g/kg tělesné váhy. Jeho využití v potravinářství obvykle není spojováno s žádnými vedlejšími účinky a je považován za netoxickou a nedráždivou látku.¹³

Vinod et al. ve studii zjišťovali jak dosáhnout zvýšení biologické dostupnosti špatně rozpustného a vysoce prostupného léčiva Nateglinid (antidiabetikum) pomocí přípravy LSS. Léčivo vykazovalo největší rozpustnost v propylenglykolu, a protože bylo cílem studie zvýšit biodostupnost léčiva, bylo toto rozpouštědlo zvoleno jako nejvhodnější. Studie rovněž porovnávala rychlost uvolňování léčiva z připravených tablet s tabletami komerčně dostupnými. Výsledky ukázaly, že rychlost uvolňování je značně větší z liquisolid tablet (96,27 %) v porovnání s tabletami dostupnými na trhu (91,94 %), a proto se příprava liquisolid systémů jeví jako slibná metoda pro zvýšení rozpustnosti ve vodě nerozpustného léčiva.¹⁴

Propylenglykol

Propylenglykol neboli propan-1,2-diol je čirá, bezbarvá, viskózní, hygroskopická kapalina bez zápachu a s nasládlou chutí. Je neomezeně mísitelný s vodou, methanolem, ethanolem, acetonem, diethyletherem a chloroformem, omezeně rozpustný v benzenu.^{12, 13}

Propylenglykol je široce využíván ve farmacii, ať už jako rozpouštědlo, kosolvent nebo extrakční činidlo. Uplatnění našel také jako konzervační činidlo, a to díky svým antiseptickým vlastnostem a protiplísňovým účinkům. Je lepším rozpouštědlem než glycerol, protože rozpouští celou řadu léčiv, mezi které patří např. kortikoidy, fenoly, barbituráty, vitamíny A a D, většina alkaloidů a mnoho lokálních anestetik. Topické přípravky s propylenglykolem pak jednak zvláčňují kůži a působí mírně antibakteriálně, ale také lépe ulpívají na kůži. Dále se propylenglykol využívá jako plastifikátor pro vodné roztoky filmotvorných látek. V potravinářství se díky svým netěkavým vlastnostem využívá jako nosič příchuti zajišťující rovnoměrné rozložení chuti.^{12, 13, 15}

Zvýšením rozpustnosti ve vodě prakticky nerozpustného léčiva valsartanu za pomoci přípravy LSS se zabývala studie Naveen et al.. Valsartan je podáván v tabletách s okamžitým uvolněním, avšak v horních částech gastrointestinálního traktu prakticky nedochází k jeho absorpci a proto bylo hlavním předmětem výše zmíněné studie zlepšení rozpustnosti valsartanu v kapalině simulující podmínky žaludku (kyselé pH) a s tím spojená vyšší absorpce léčiva z žaludku. Rozpustnost

valsartanu v různých netěkavých rozpouštědlech se stanovila UV spektrofotometrem, který určil koncentrace nasycených roztoků léčiva v jednotlivých rozpouštědlech. Nasycené roztoky se připravily přidáním nadbytku léčiva do rozpouštědla, následným mícháním po dobu 48 hodin a přefiltrováním přes filtr s velikostí pórů 0,45 µm. Nejnížší rozpustnost byla v Tweenu 20 (69,73±2,38 mg/ml), zatímco největší v propylenglykolu (109,23±3,21mg/ml). Jelikož pro zvýšení disoluce je podstatná co největší rozpustnost, která souvisí i s větším počtem dispergovaných molekul, zvolil se propylenglykol jako vhodné vehiculum pro přípravu LSS. Ze studie dále vyplývá, že příprava LSS vede ke zvýšení uvolňování valsartanu a je tedy slibnou metodou pro zlepšení disolučních vlastností špatně rozpustných léčiv podobných valsartanu.¹⁶

Kapalné makrogoly

Kapalné makrogoly (polyethylenglykoly – PEG) jsou kondenzační polymery ethylen oxidu připravované z ethylen oxidu a vody. Mezi kapalné makrogoly se řadí PEG 200-600. Číselné označení udává jejich průměrnou molekulovou hmotnost. Jedná se o čiré, bezbarvé nebo jemně nažloutlé, viskozní, hygroskopické kapaliny se slabým charakteristickým zápachem a hořkou, slabě pálivou chutí. Všechny makrogoly jsou ve vodě rozpustné a mísitelné se všemi ostatními polyethylenglykoly, přičemž ty s vyšší molekulovou hmotností je nejdříve potřeba roztavit. Kapalné makrogoly jsou mísitelné s acetonem, alkoholy, glycerolem a glykoly.¹³

Ve farmaceutickém průmyslu jsou široce využívány, protože to jsou stabilní, hydrofilní substance, které jsou v podstatě nedráždivé. Užívají se jako základy mastí, jelikož do kůže téměř nepronikají a jsou snadno omyvatelné vodou. Obvykle se jako základ polotuhých přípravků používají pevné makrogoly (PEG >1000), ale konzistence základu se upravuje přidáním určitého množství těch kapalných. Směs makrogolů může být užita také jako čípkový základ, kdy vykazují mnoho výhod oproti běžně používaným tukům (cacao oleum, adeps neutralis), mezi které se řadí vyšší bod tání (odolávají i teplejším klimatickým podmínkám), lepší stabilita v průběhu skladování, uvolňování léčiva v závislosti na bodu tání a mísitelnost

s rektální tekutinou. Naproti tomu nevýhodou je větší chemická reaktivita než tuky (alkoholové skupiny podléhají esterifikaci a etherifikaci) a vyšší dráždivost sliznic. Vodné roztoky makrogolů se užívají jako suspenzační činidla nebo jako součást dalších dispergačních prostředí. V kombinaci s emulgátory se využívají jako stabilizátory emulzí.¹³

Příkladem využití makrogolů pro přípravu LSS se zrychleným uvolňováním léčiva je studie Bhairav et al.. Modelovým léčivem byl v této studii felodipin, který se řadí do třídy II dle BCS, což jsou látky špatně rozpustné ve vodě. Aby se zajistilo zvýšení rychlosti uvolňování léčiva z LSS, bylo nutné najít rozpouštědlo, ve kterém je felodipin nejvíce rozpustný. Experimentálně se stanovila míra rozpustnosti použitého léčiva v několika hydrofilních rozpouštědlech (destilovaná voda, 0,1M kyselině chlorovodíkové, PEG 400, propylenglykolu, tweenu 80 a glycerolu). Léčivo vykazovalo nízkou rozpustnost ve vodě, tweenu 80 a glycerolu, naopak bylo dobře rozpustné v 0,1M kyselině chlorovodíkové, polyethylenglykolu 400 a propylenglykolu. Jelikož největší rozpustnost se stanovila pro PEG 400, bylo toto rozpouštědlo také použito pro přípravu liquisolid (LS) tablet. Dále v této studii stanovili rychlost uvolňování léčiva z těchto LS tablet a poté tyto hodnoty porovnávali s čistým léčivem a klasickými tabletami. Z výsledků studie vyplývá, že uvolňování z LSS tablet je rychlejší, a proto je příprava liquisolid systémů nadějnou metodou vedoucí ke zrychlenému uvolňování špatně rozpustných léčiv, a to nejen *in vitro*, ale také *in vivo*.¹⁷

Polysorbáty (polyoxyethylenové sorbitanové estery vyšších mastných kyselin)

Jedná se o nažloutlé nebo nahnědlé mírně opalizující kapaliny nebo gelovité hmoty. Je potřeba poznamenat, že barva se může lišit výrobce od výrobce. Mají charakteristický zápach a pálivou, poněkud hořkou chuť. Jsou mísitelné s vodou, methanolem i ethanolem, ale prakticky nerozpustné v mastných olejích a tekutém parafínu.^{13, 18}

Jsou široce využívány ve farmaceutickém i kosmetickém průmyslu především jako emulgátory. Řadí se mezi neiontové emulgátory, které vytvářejí a stabilizují systém olej ve vodě. Kromě toho slouží také jako stabilizátory emulzí, dispergující

látky a rozpouštědla (zejména pro esenciální oleje a vitamíny rozpustné v tucích). Jejich dalšími výhodami jsou relativně nízká toxicita, inertnost vůči většině aktivních látek a fakt, že jsou účinné i v malých koncentracích. Polysorbáty jsou dostupné v několika variantách podle počtu oxyethylenových skupin nacházejících se v molekule. Jejich hodnoty HLB se pohybují v rozmezí 14-20 v závislosti na délce řetězce. Pro LSS se nejčastěji užívá polysorbát 80 (neboli tween 80), jedná se o polyoxyethylensorbitanmonooleát. Další příklady jsou polysorbát 20, 40, 60.^{13, 19, 20}

El-Mahdy El-Sayyad et al. zkoumali ve studii zrychlení uvolňování leflunomidu. Toto léčivo patří do II. třídy BCS je dobře prostupné přes biologické membrány, ale špatně rozpustné ve vodě (méně než 40mg/l), což značně omezuje jeho vstřebávání. Proto se vybralo jako vhodný kandidát na zlepšení disolučního profilu využitím liquisolid systémů. Použila se metoda zabudování samoemulgujícího (SE) systému léčiva do podoby liquisolid tablet. V rámci studie se také stanovila rozpustnost leflunomidu v jednotlivých rozpouštědlech. Největší rozpustnost měl v Tweenu 80 ($34,422 \pm 0,482\%$), následoval PEG 300 ($30,514 \pm 0,356\%$) a nejmenší v propylenglykolu ($10,167 \pm 0,356\%$). Leflunomid byl nerozpustný v destilované vodě a v roztocích simulujících prostředí žaludku (pH 1,2) a střev (pH 7,2). Proto lze předpokládat, že pH nemá vliv na rozpustnost tohoto léčiva. Rozpustnost v sezamovém oleji ($0,0036 \pm 0,0011\%$) a parafínu ($0,0039 \pm 0,0013\%$) není dostatečná na přímé rozpuštění, proto se leflunomid před přípravou SE systému využívajícího sezamového oleje, parafínu a jako povrchově aktivní látky tweenu 80 rozpustil v PEG 300.²¹

Cremophor® EL

Je světle žluté, olejovité, neiontové rozpouštědlo a emulgátor s charakteristickým zápachem, které se získává reakcí ethylenoxidu a ricinového oleje v molárním poměru 35:1. Hlavní částí molekuly Cremophoru® EL je glycerol-polyethylenglykolricinoleát, který spolu s mastnými kyselinami představuje hydrofóbní část. Menší hydrofilní část je pak složena z polyethylenglykolu a z ethoxylovaného glycerolu.¹⁹

Ve studii Ashokbhai et al. byla snaha o zvýšení biodostupnosti prakticky nerozpustného léčiva na erektilní dysfunkci tadalafile za pomoci LSS. Pro zvolení nejvhodnějšího rozpouštědla pro přípravu liquisolid systémů se nejprve stanovila rozpustnost léčiva v jednotlivých netěkavých rozpouštědlech. Rozpustnost v Cremophoru® EL byla 47.41 ± 0.32 mg/ml. Největší rozpustnosti však dosahovalo léčivo v PEG 800 (112.96 ± 0.19 mg/ml), a proto byl PEG 800 zvolen pro přípravu LSS místo Cremophoru® EL.²²

Caprol® PGE 860

Caprol® PGE 860 je žlutá až jantarově hnědá kapalina. Jedná se o mono- nebo diester kyseliny olejové a polymeru glycerolu s průměrným obsahem 10 molekul glycerolu. Užívá se v potravinářství, kosmetice a farmacii jako hydrofilní, neiontový emulgátor pro systém olej ve vodě. Dále jej lze použít jako rozpouštědlo pro barviva a příchutě.²³

Ve studii autorů Akinlade et al. se užilo pro přípravu liquisolid systémů s obsahem léčiva furosemidu několik druhů netěkavých rozpouštědel. Furosemid je ve vodě prakticky nerozpustné léčivo, používané jako kličkové diuretikum. Ve studii se hledal nejvhodnější nosič, rozpouštědlo i obalovací materiál pro LS systémy s obsahem tohoto léčiva. Rozpouštědla porovnávali podle rozpustnosti furosemidu. Výsledky rozpustností ukazují, že rozpustnost léčiva je ve všech rozpouštědlech větší než ve vodě. Největší rozpustnost mělo léčivo v Caprolu® PGE 860 ($46,0 \pm 2,9$ µg/ml). Větší rozpustnost furosemidu v Caprolu® PGE 860 v porovnání s ostatními rozpouštědly může být způsobena delšími nepolárními řetězci v molekule. Předpokládá se, že větší nepolární část je odpovědná za hydrofobní interakce mezi molekulou rozpouštědla a léčiva. Přestože Caprol® PGE 860 vykazoval nejlepší výsledky z hlediska rozpustnosti, nemohl být použit pro přípravu liquisolid tablet kvůli špatným tokovým vlastnostem prášku, který byl navíc i špatně stlačitelný.²⁴

Další rozpouštědla

Mezi další rozpouštědla, která byla použita v souvislosti s formulacemi LSS by patřil ještě Synperonic® PE/L 81 (blokový kopolymer polyoxyethylenu a

polyoxypropylenu),²⁰ Solutol® HS-15, Kollicoat® SR 30 D, Capryol™ 90,²⁵ *N,N*-dimethylacetamide, Labrasol® (caprylocaproyl macrogol-8 glycerid), Transcutol® HP (vysoce čištěný diethylenglykolmonoethyl ether) a další.²⁶

6.4.2 Nosiče

Nosiče mají velmi důležitou úlohu v rámci přípravy LSS při zapracování kapalné fáze do podoby suchého, nepřilnavého a dobře stlačitelného prášku s dobrými tokovými vlastnostmi.²⁰ Tyto látky mají relativně velké částice (často s porézním povrchem) a značné absorpční vlastnosti, které umožňují navázání kapaliny a umožňují také stlačitelnost výsledného prášku.² Nejdůležitějšími vlastnostmi nosičů pro přípravu LSS jsou specifický měrný povrch (SSA) a adsorpční kapacita kapaliny. Adsorpční kapacita je závislá především na velikosti SSA, ovlivní ji ale také fyzikálně-chemické vlastnosti použitého rozpouštědla jako jsou polarita, viskozita a chemická struktura.¹¹

Nosiče můžeme rozdělit podle jejich chemické struktury do čtyř základních skupin (tabulka 1).²⁰

Tabulka 1: Rozdělení nosičů dle chemické struktury²⁰

Chemická struktura	Nosič	SSA [m ² /g]
Celulosa a její deriváty	Mikrokrystalická celulosa	~1,18
	Hydroxypropylmethylcelulosa*	-
Sacharidy	Laktosa bezvodá	~0,35
	Sorbitol	~0,37
Silikáty	Magnesium aluminometasilikát	110-300
	Kaolin	~24
	Diosmektin	-
Jiné	Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	30
	Polymethylakrylát (Eudragit®)*	-
	Škroby	~0,60
	Uhličitan hořečnatý	~10

* Nosiče pro LSS s prodlouženým uvolňováním

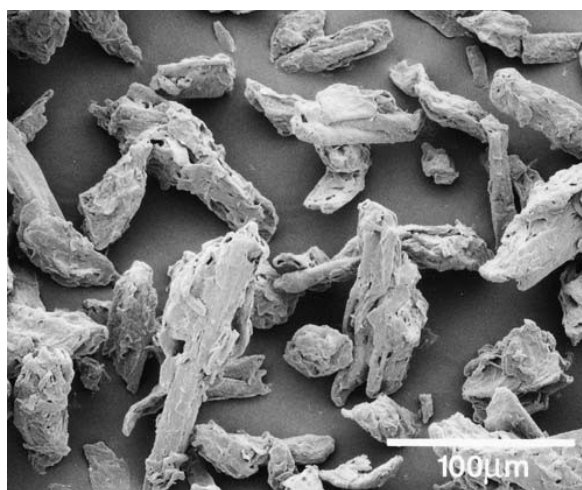
Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza (zkráceně MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza, která má vzhled bílého, krystalického prášku složeného z porézních částic (obr. 3). Je bez chuti a zápachu. Ve většině organických rozpouštědlech, vodě a zředěných kyselinách je prakticky nerozpustná, těžce rozpustná je v 5% (w/v) roztoku hydroxidu sodného. Má široké využití ve farmacii jako pojivo, plnivo, adsorbent, dezintegrační činidlo a mazivo (tabulka 2). Jako pojivo a plnivo se využívá jak pro vlhkou granulaci tak pro přímé lisování tablet. Další využití nachází v kosmetickém a potravinářském průmyslu.¹³

Tabulka 2: Obvyklé koncentrace jednotlivých využití MCC¹³

Způsob použití	Obvyklá koncentrace (%)
adsorbent	20-90
dezintegrační činidlo	5-15
pojivo a plnivo	20-90

Komerčně je dostupná v různých stupních velikosti částic a s různou vlhkostí (tabulka 3). Každý typ má jiné vlastnosti a využití. Stupně s většími částicemi obecně vykazují lepší tokové vlastnosti. Zástupci s nízkou vlhkostí jsou vhodní pro materiály citlivé na vlhkost. Sypnost výsledného prášku také zlepšují stupně s vysokou hustotou.¹³



Obr. 3: Částice mikrokrystalické celulózy¹³

Tabulka 3: Vlastnosti vybraných komerčně dostupných typů MCC ¹³

Stupeň	Střední velikost částic (mm)	Analýza částic		Vlhkost (%)
		Velikost ok	Počet zachovaných (%)	
Avicel® PH-101	50	60 200	≤1,0 ≤3,0	≤5,0
Avicel® PH-102	100	60 200	≤8,0 ≥45	≤5,0
Avicel® PH-200	180	60 100	≥10,0 ≥50,0	≤5,0
Emocel® 50M	50	60 200	≤0,25 ≤30,0	≤5,0
Vivapur® 12	160	38 94	≤1,0 ≤50,0	≤5,0

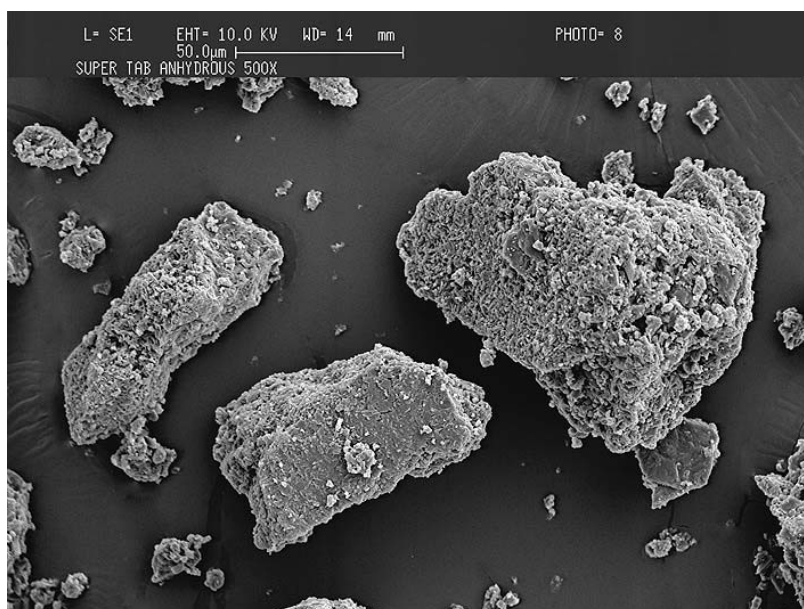
Díky nízké ceně, dobré stabilitě, dostupnosti různých typů (lišících se velikostí částic, vlhkostí) a také dlouhodobému užívání ve farmaceutickém průmyslu je celulóza velmi často užívána na přípravu LSS. Oproti jiným běžným nosičům jako je například laktosa, sorbitol nebo škrob má větší SSA (1.18 m²/g) a tedy není zapotřebí tak velkého množství MCC pro převedení kapalně fáze do volně tekoucího neadherentního prášku. ²⁷ MCC byla využita pro přípravu liquisolid tablet s obsahem bromhexinu hydrochloridu, ²⁷ ezetimibu, ²⁷ flutamidu, ²⁷ nifedipinu, ²⁸ valsartanu ¹⁶ a dalších. ²⁷

Ve studii Javadzadeh et al. ²⁹ se hodnotily vlastnosti LSS s obsahem piroxikamu za použití 3 druhů MCC (Avicel® PH 101, Avicel® PH 102 a Avicel® PH 200). Porovnávaly se tokové vlastnosti, stlačitelnost a rychlost uvolňování léčiva z LSS tablet. Z výsledků vyplynulo, že LSS obsahující MCC PH 101 a 102 rychleji uvolňují léčivo. Pevnější tablety byly získány užitím MCC PH 101 a 200, naproti tomu lepší tokové vlastnosti vykazoval prášek s užitím MCC PH 101 jako nosiče.

Na základě těchto informací je tedy možné konstatovat, že MCC PH 101 je nejvhodnější typem MCC pro přípravu LSS.²⁹

Laktosa

Laktosa je disacharid složený z glukózy a galaktózy. Vyskytuje se jako bílý až špinavě bílý prášek nebo krystalky (obr. 4). Je bez zápachu a má jemně sladkou chuť (β -laktosa je sladší než α -laktosa). Je rozpustná ve vodě a prakticky nerozpustná v ethanolu 96%.¹³



Obr. 4: Mikroskopický snímek částic laktosy¹³

Laktosa má významnou roli ve farmaceutickém průmyslu jako pomocná látka. Využívá se pro přímé lisování tablet, jako pojivo a plnivo do tablet a tobolek. Bezvodá laktosa je vhodná pro přípravky s léčivy citlivými na vlhkost.¹³

Laktosa jako nosič byla spolu s rozpouštědlem Cremophor® EL využita pro přípravu LSS s obsahem hydrofobního léčiva griseofulvinu ve studii publikované autory Elkordy et al.³⁰ Jako nosič vhodný pro rychlejší uvolňování léčiva se vybrala laktosa, protože se jedná o hydrofilní látku (chtěli tak nahradit často užívanou MCC, která je hydrofobní). Zjistilo se, že kombinace laktosy a Cremophor® EL umožňuje vytvoření liquisolid tablet s nízkou hmotností. U této kombinace byla také pozorována zvýšená rychlost uvolňování léčivé látky.³⁰

Magnesium aluminosilikáty (Veegum®)

Magnesium aluminosilikáty se vyskytují jako bílý až krémově bílý, jemný prášek, bez chuti a zápachu, složený z malých po sobě klouzajících vloček. Vločky mají rozměry od 0,3 x 0,4 mm až po 1,0 x 2,0 mm a jsou 25-240 µm silné. Mnoho z nich má na svém povrchu také póry s průměrem 20-120 µm. Jsou prakticky nerozpustné v alkoholech, vodě a organických rozpouštědlech.¹³

Rozlišujeme 4 typy magnesium aluminosilikátů podle jejich viskozity a poměru obsahu hliníku a hořčíku. Jsou to IA, IB, IC, IIA.¹³

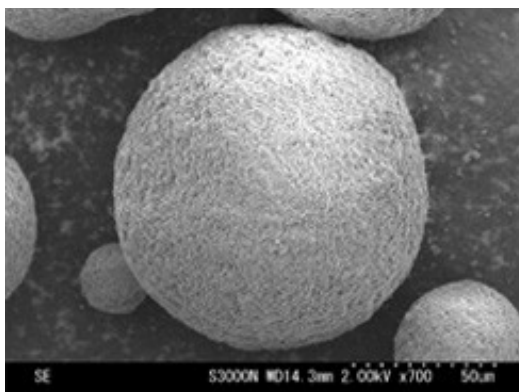
Veegum je komerční označení pro přírodní smektidový jíl. Vyrábí se rozemletím a dalším zpracováním jílotvorných rud, aby získal optimální čistotu a provedení. Tyto rudy se těží například v Nevadě, Arizoně a Kalifornii.³¹

Veegum® je dostupný v 8 různých variantách, z toho 5 se využívá ve farmaceutickém průmyslu: Veegum® R, Veegum HV, Veegum K, Veegum HS, Veegum Pure. Jednotlivé varianty se liší svými vlastnostmi (například rychlostí hydratace, viskozitou, tolerancí přítomnosti elektrolytů) a strukturou.³¹

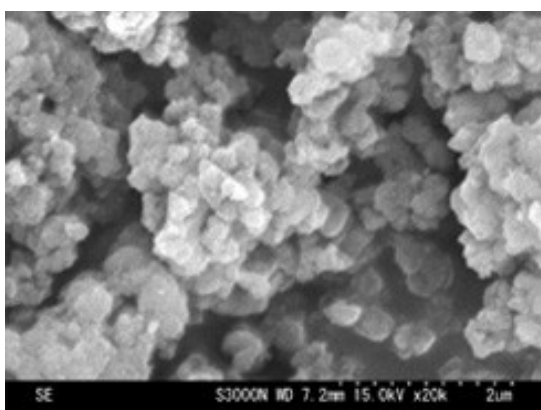
Magnesium aluminosilikáty se využívají jako stabilizátory emulzí a suspenzí (dobře bobtnají a zvyšují tím viskozitu), pojiva a rozvolňovadla při výrobě tablet, maskují hořkou chuť a upravují uvolňování léčiva z pevných lékových forem, mastí a čípků. Velkou výhodou je jejich stabilita vůči kyselinám i zásadám, jsou stabilní v rozmezí pH 2-13, některé typy jsou odolné i vůči extrémnějším hodnotám pH. Větší odolnosti je obvykle dosaženo přidáním chránícího koloidu jako je například xanthanová guma.³¹

Magnesium aluminometasilikáty (Neusilin®)

Neusilin® je uměle vyrobená, amorfni forma magnesium aluminometasilikátu s empirickým vzorcem $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Vyskytuje se ve formě jemného prášku nebo granulátu (obr. 5, 6). Neusilin® má velký specifický povrch (až 300 m²/g) a značnou adsorpční kapacitu pro vodu i oleje (adsorbuje až 300 % své hmotnosti).^{32, 33}



Obr. 5: Neusilin® US2 Granule (x 700) ³²



Obr. 6: Neusilin® UFL2 granulát (x 20 000) ³²

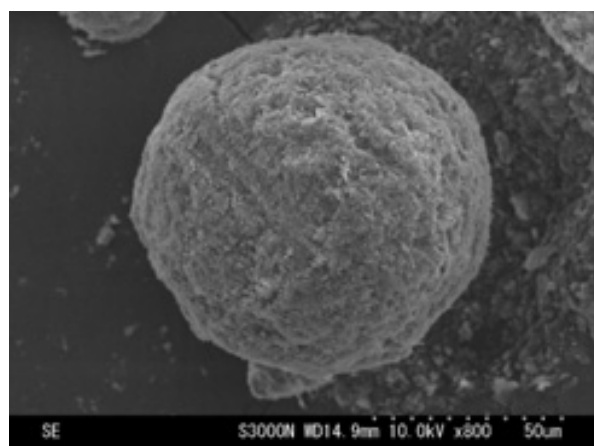
Neusilin® je dostupný v několika variantách, které se liší objemovou hustotou, obsahem vody, velikostí částic a pH. Díky tomu je univerzální pomocnou látkou pro široké spektrum aplikací. ³²

Využívá se při výrobě pevných tablet, kdy pro získání tablet stačí i nižší lisovací tlaky a zvyšuje také pevnost tablet v kombinaci s pojivem. Navíc také pomáhá stabilizovat směsi s látkami citlivými na vlhkost. ³²

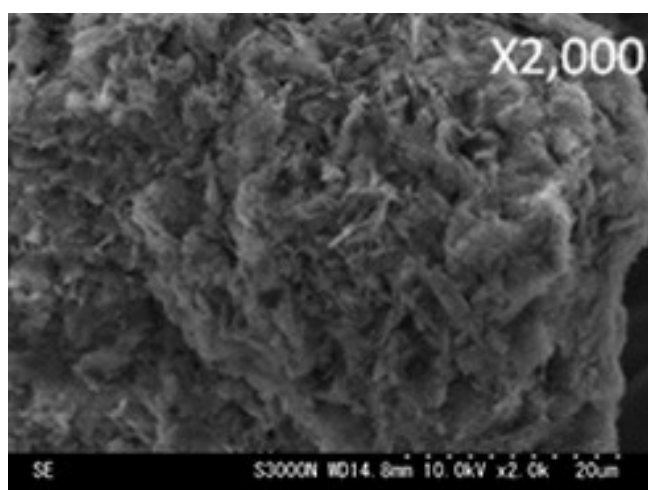
Jako nosič pro liquisolid systémy se využil Neusilin® US2 ve studii publikované autory Jadhav et al.. ³⁴ Na nosič se naadsorbovala disperze progesteronu v PEG 400. Byla zaznamenána optimální sytnost prášku a lisovatelnost. Rychlost uvolňování léčiva z liquisolid tablet byla větší než u těch běžných. Liquisolid systémy za využití Neusilinu® US2 lze tedy považovat za možný způsob výroby tablet s velkými dávkami progesteronu. ³⁴

Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (Fujicalin®)

Fujicalin® je tvořen sférickými, pórovitými granulemi, které mají extrémně velký specifický povrch ($40 \text{ m}^2/\text{g}$) a schopnost absorbovat kapalinu (až $1,2 \text{ ml/g}$). Částice jsou hladké a vysoce stabilní s průměrnou velikostí $115 \text{ }\mu\text{m}$ (obr. 7, 8). Fujicalin® je kompletně syntetická látka ideální pro přímé lisování, zvláště pro těžko lisovatelné látky jako jsou olejové substance. Poskytuje dostatečně pevné tablety i při nízkých lisovacích tlacích a také může zvýšit pevnost plniv a pojiv. Dále umožňuje lisování menších tablet s rychlým rozpadem a s minimálním oděrem. Přidává se také do tabletoviny pro zlepšení tokových vlastností. Je možné jej použít jako náhradu mikrokrytalické celulosy, a to jak parciální, tak kompletní. Je využíván jak ve farmaceutickém, tak i v potravinářském průmyslu.^{11, 35, 36}



Obr. 7: Fujicalin® částice (x 800)³⁶



Obr. 8: Průřez částicí Fujicalinu® (x 2,000)³⁶

Fujicalin® zkoumali jako nosič autoři Hentzschel et al.³⁷ ve studii, kde bylo cílem porovnat vhodnost nových materiálů pro použití jako nosiče a obalovací materiály v LSS. Sledovalo se ovlivnění vlastností prášku (sypnost, lisovatelnost) a doba rozpadu tablet z LSS. Z výsledků studie vyplynulo, že Fujicalin® je vhodný nosič pro LSS a v porovnání s často užívaným Avicelm® má i větší absorpční kapacitu.³⁷

Polymethylakryláty (Eudragit® RL, RS)

Polymethylakryláty jsou syntetické kationtické a aniontické polymery dimethylaminoethyl methakrylátu, methakrylové kyseliny a esterů methakrylové kyseliny v různém poměru. Komerčně je dostupných mnoho typů polymethylakrylátů (mohou být ve formě suchého prášku, vodné disperze nebo roztoku) s různými vlastnostmi a tedy i vhodných pro různá uplatnění.¹³

Eudragit® RL a RS jsou oba jemné bílé prášky nerozpustné ve vodě, s jemným zápachem (po aminu). Eudragit® RL obsahuje 10% kvartérních amoniových funkčních skupin, zatímco Eudragit® RS 5%.¹³

V LSS s prodlouženým uvolňováním léčiva se často využívá jako nosič Eudragit® RL a RS, které se využily také ve studii zabývající se prodlouženým uvolňováním propranololu hydrochloridu publikované autory Javadzadeha et al..³⁸ Jako kapalné vehikulum se použil polysorbát 80 a následně byla tato disperze smíchána se směsí Eudragitu® (RL nebo RS) a koloidního oxidu křemičitého (obalovací materiál). Součástí studie bylo stanovení rychlosti uvolňování léčiva z LSS a konvenčních tablet. Z výsledků vyplynulo, že přípravou liquisolid systémů je možné prodloužit uvolňování propranololu hydrochloridu výrazněji než za pomoci tablet klasických. Mimo to provedení stabilitních studií (6 měsíců za podmínek, kdy teplota byla 25°C a relativní vlhkost 75%) potvrdilo, že skladování těchto LS tablet neovlivní pevnost ani disoluční profil léčiva.³⁸

Mezi další nosiče pro LSS s prodlouženým uvolňováním léčiva patří ještě Hypromelóza (hydroxypropylmethylceluloza), xanthanová guma, guar gum a další.³⁹

6.4.3 Obalovací materiály

Látky užívané jako obalovací materiály pro LSS by měly mít malé, vysoce absorpční částice, které obalí vlhký povrch nosiče, naadsorbují nadbytečnou tekutinu a vytvoří tak suchý prášek s dobrými tokovými vlastnostmi. Částice mají velikost od 10 nm do 5000 nm v průměru.⁴⁰ Jako obalovací materiály se využívají často látky s velkým specifickým měrným povrchem a absorpční kapacitou, které nejsou vhodné k užití jako nosiče kvůli nevyhovujícím tokovým vlastnostem a špatné lisovatelnosti samotné látky.²⁰

Koloidní oxid křemičitý (Aerosilu®)

Jedná se o modro-bílý, lehký, nepoddajný, amorfni prášek, bez chuti a zápachu, s velikostí částic okolo 15 nm. Je prakticky nerozpustný v organických rozpouštědlech, vodě a kyselinách (až na kys. fluorovodíkovou). Rozpustný je v hydroxidech alkalických kovů. S vodou tvoří koloidní disperzi.¹³

Koloidní oxid křemičitý se užívá jako stabilizátor emulzí, suspenzí (zvyšuje viskozitu vnější fáze), dále jako rozvolňovadlo tablet a zahušťovadlo topických přípravků. Často se také přidává do čípků s lipofilními látkami ke zvýšení viskozity a zabránění sedimentaci při odlévání a snížení rychlosti uvolňování účinné látky.^{13, 41}

Komerčně je dostupných mnoho typů koloidního oxidu křemičitého, které jsou vyráběny různými úpravami výrobního procesu. Jednotlivé typy se liší hustotou, velikostí částic a velikostí specifického povrchu.¹³ Nejčastěji užívaným komerčním názvem pro koloidní oxid křemičitý je Aerosil® od firmy Evonik.⁴²

Patel et al.⁴³ ve studii hledali v rámci optimalizace LSS ideální poměr PEG 600 (rozpouštědlo), Avicelu® PH 102 (nosič) a Aerosilu® 200 (obalovacího materiálu). Z výsledků vyplynulo, že nejvhodnější vlastnosti z hlediska posuzovaných parametrů (úhel skluzu, pevnost, doba rozpadu a čas, za který se uvolní 90% léčiva) mají tablety složené ze směsi s obsahem 200 mg PEG 600, 10 mg Aerosilu® 200 a 234mg Avicelu® PH 102.⁴³

Mikronizovaný oxid křemičitý (Syloid®)

Mikronizovaný oxid křemičitý neboli Syloid® je syntetický bílý prášek bez chuti a zápachu. Částice mají průměrnou velikost 2,5 až 3,7 µm a na povrchu i uvnitř mají mnoho pórů. Syloid® je schopen do pórů navázat až trojnásobek své hmotnosti.⁴⁴

Má široké využití: nosič pro léčivé látky, vysoušedlo, protispékavá látka, kluzná látka a látka k potahování tablet. Dále může také zvyšovat pevnost tablet, snižovat jejich oděr a urychlovat rozpad (díky kapilárnímu jevu).⁴⁴

Suthar et al.⁴⁵ ve studii zvolili jako nejvhodnější rozpouštědlo pro léčivo rosuvastatin vápenatý propylenglykol. Jako nosič se zvolil bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a jako obalovací materiál Syloid® 244FP, protože ve vzájemné kombinaci tyto látky vykazovaly nejlepší tokové vlastnosti při navázání největšího množství kapaliny. Studie ukázala, že takto připravené LSS měly v podobě prášku lepší tokové vlastnosti a větší rychlost uvolňování léčiva z tablet.⁴⁵

Další látky užívané jako obalovací materiál

Jako obalovací materiál pro liquisolid systémy může být využit také křemičitan vápenatý (Florite®), magnesium aluminometasilikáty (Neusilin®UFL2).²⁰ Bylo prokázáno, že náhrada obalovacího materiálu Aerosil® 200 Neusilinem® US2 v LSS vede k zvýšení absorpční kapacity a snížení hmotnosti výsledných tablet. Použití Neusilinu jako nosiče a obalovacího materiálu značně zjednodušuje přípravu liquisolid systémů.¹¹

7 Experimentální část

7.1 Použité přístroje

Mísící krychle

Typ: Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Digitální váhy

Typ: KERN 440 – 33N

Výrobce: GOTTL KERN&SOHN GmbH, SRN

Analytické váhy

Typ: Atilon

Výrobce: AccuLab, Německo

Tablet Tester 8M

Výrobce: Dr. Schleunger® Pharmatron, Švýcarsko

Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1- FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, Německo

Heliový pyknometr

Typ: AccuPyc II 1340

Výrobce: Micromeritics ® , USA

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet

Typ: ERWEKA ZT 301

Výrobce: ERWEKA GmbH, Hausenstamm, Německo

Přístroj pro zkoušku oděru tablet (friabilátor)

Typ: Sotax FT2

Výrobce: Sotax, Švýcarsko

7.2 Použité suroviny

Propylenglykol

Šarže: RB51126S02

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové

Neusilin® US2

Šarže: 611038

Výrobce: Fuji Chemicals Industry Co., Ltd.

7.3 Postup práce

7.3.1 Příprava tabletoviny

Tabletovina pro LSS se připravila prostým smísením Neusilinu® US2 (nosič) a propylenglykolu (rozpouštědlo). Připravilo se celkem 13 tabletovin lišících se koncentrací rozpouštědla ve směsi (tabulka 4). Nejvyšší koncentrace (100 %) odpovídá stanovenému nejvyššímu množství propylenglykolu, které je Neusilin® US2 schopen absorbovat při zachování vhodných tokových vlastností prášku, ve studii Vraníkové et al..⁴⁶ Nejprve se suroviny smísily v nerezové třence, směs se přesítovala přes síto o velikosti ok 1 mm a nechala homogenizovat v mísící krychli po dobu 10 minut, při rychlosti 17 otáček za minutu. Takto získaná směs se opět přesítovala (velikost ok 1 mm).

Tabulka 4: Složení tabletovin

Koncentrace	Neusilin® US2 [g]	Propylenglykol [g]
40%	50	20
45%	50	22,5
50%	50	25
55%	50	27,5
60%	50	30
65%	50	32,5
70%	50	35
75%	50	37,5
80%	50	40
85%	50	42,5
90%	50	45
95%	50	47,5
100%	50	50

7.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Pro každou tabletu byla jednotlivá navážka tabletoviny $200 \text{ mg} \pm 1,0 \text{ mg}$. Navážená tabletovina byla kvantitativně vsypána do matrice o průměru 9 mm se zasunutým dolním trnem, který byl upevněn jistícím čepem a poté byl shora volně vsunut horní lisovací trn. Takto připravená matrice se vložila mezi čelisti přístroje pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1- FRO 50. Po vylisování tablety se matrice vyjmula, vytažením jistícího čepu se odjistil spodní trn a zatlačením na horní lisovací trn byla vytlačena tableta z matrice. Matrice a oba lisovací trny byly pečlivě očištěny po každém lisovacím procesu. Z každé tabletoviny bylo vylisováno 35 tablet lisovací silou 1,5 kN, rychlost lisování byla 40 mm/min, předtížení bylo 2 N a rychlost před zatížením 2 mm/s.

U každé vylisované tablety byl zaznamenáván energetický průběh lisování pomocí počítačového programu testXpert V 9.01. Výstupem byl protokol zaznamenávající energetický průběh lisování. Příklad protokolu je uveden na obr. 9,

10, 11. Získané tablety se před dalším hodnocením nechaly minimálně 24 hodin v polyethylenových sáčcích.

Zwick / Roell		Protokol	26.04.2017
Zk. parametry:			
Zákazník	:	Materiál	: Neusilin + PG 55% 1,5kN
Zkoušel(a)	:	Zkušební systém:	Rřízení Výrobní číslo: 156573
			Příloha Výrobní číslo: 156573
			Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

strana 1/3

Obr. 9: Příklad protokolu - stránka 1

Výsledky:

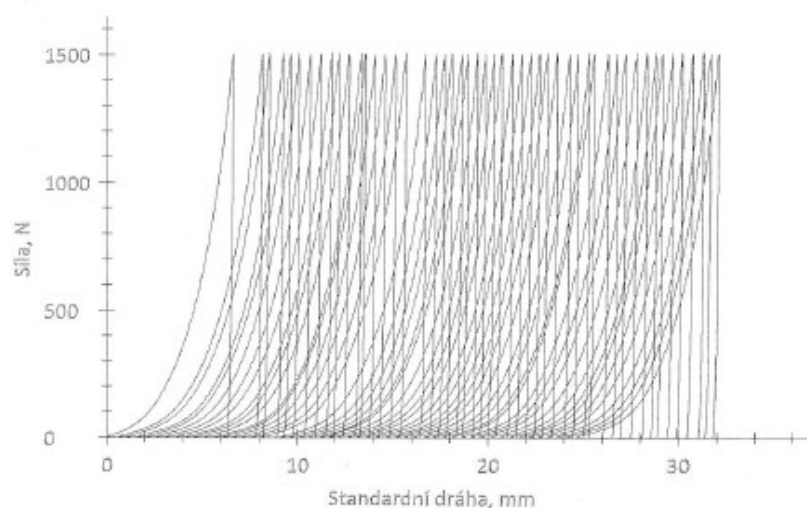
Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	E _P %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	1503,44	2,371	2,464	0,131	4,97	2,60	47,74	94,94	105,67	105,96
2	1502,79	3,004	2,611	0,143	5,76	2,75	52,17	94,81	105,76	106,09
3	1504,94	2,914	2,598	0,148	5,66	2,75	51,49	94,60	105,81	106,14
4	1504,96	3,155	2,533	0,135	5,82	2,67	54,19	94,96	105,53	105,84
5	1504,43	2,952	2,660	0,135	5,75	2,80	51,37	95,17	105,70	106,02
6	1505,31	2,992	2,581	0,133	5,71	2,71	52,43	95,09	105,63	105,95
7	1503,34	3,068	2,562	0,133	5,76	2,70	53,24	95,06	105,59	105,89
8	1503,73	3,080	2,601	0,129	5,81	2,73	53,01	95,29	105,60	105,90
9	1504,82	3,169	2,571	0,134	5,87	2,71	53,95	95,04	105,62	105,94
10	1505,16	3,038	2,609	0,142	5,79	2,75	52,48	94,85	105,74	106,07
11	1504,24	3,008	2,653	0,143	5,80	2,80	51,82	94,87	105,79	106,11
12	1505,66	3,239	2,525	0,147	5,91	2,67	54,79	94,51	105,67	106,01
13	1504,27	2,967	2,595	0,137	5,70	2,73	52,06	94,97	105,77	106,08
14	1503,16	2,944	2,614	0,145	5,70	2,76	51,63	94,75	105,78	106,11
15	1503,59	2,961	2,624	0,134	5,72	2,76	51,78	95,15	105,75	106,07
16	1502,72	3,006	2,609	0,138	5,75	2,75	52,25	94,97	105,73	106,04
17	1504,64	3,008	2,646	0,136	5,79	2,78	51,94	95,11	105,75	106,07
18	1504,09	5,062	2,658	0,136	7,86	2,79	64,44	95,12	105,71	106,03
19	1503,56	3,008	2,685	0,126	5,82	2,81	51,69	95,51	105,65	105,95
20	1503,21	3,145	2,566	0,138	5,85	2,70	53,77	94,89	105,56	105,89
21	1504,17	3,131	2,543	0,137	5,81	2,68	53,88	94,88	105,65	105,98
22	1505,52	3,060	2,529	0,144	5,73	2,67	53,38	94,61	105,69	106,02
23	1503,42	3,011	2,590	0,141	5,74	2,73	52,44	94,84	105,74	106,06
24	1505,43	3,317	2,539	0,136	5,99	2,68	55,36	94,91	105,54	105,85
25	1504,17	3,358	2,420	0,146	5,92	2,57	56,69	94,32	105,41	105,72
26	1503,50	3,280	2,458	0,157	5,89	2,61	55,64	94,01	105,55	105,89
27	1505,98	3,228	2,456	0,150	5,83	2,61	55,33	94,24	105,54	105,88
28	1503,78	3,271	2,470	0,137	5,88	2,61	55,65	94,75	105,49	105,79
29	1503,57	3,196	2,532	0,135	5,86	2,67	54,51	94,95	105,58	105,90
30	1504,76	3,177	2,529	0,137	5,84	2,67	54,37	94,87	105,67	105,99
31	1504,60	3,097	2,580	0,136	5,81	2,72	53,27	94,99	105,65	105,96
32	1505,06	3,013	2,596	0,134	5,74	2,73	52,46	95,09	105,62	105,93
33	1505,09	2,998	2,631	0,133	5,76	2,76	52,03	95,18	105,64	105,94
34	1503,81	3,106	2,619	0,141	5,87	2,76	52,94	94,89	105,71	106,02
35	1503,80	3,057	2,633	0,134	5,82	2,77	52,49	95,15	105,60	105,90
36	1505,56	3,143	2,617	0,128	5,89	2,74	53,38	95,35	105,58	105,87
37	1503,53	2,861	2,715	0,130	5,71	2,85	50,14	95,42	105,74	106,05
38	1504,23	3,066	2,686	0,127	5,88	2,81	52,15	95,47	105,64	105,95
39	1503,90	3,085	2,658	0,128	5,87	2,79	52,55	95,41	105,60	105,89
40	1503,78	3,013	2,658	0,139	5,81	2,80	51,86	95,04	105,72	106,03
41	1505,34	3,133	2,592	0,143	5,87	2,74	53,39	94,77	105,68	106,00
42	1505,65	3,260	2,523	0,132	5,91	2,65	55,11	95,03	105,54	105,84

strana 2/3

Obr. 10: Příklad protokolu - stránka 2

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
43	1505,02	3,228	2,545	0,128	5,90	2,67	54,70	95,20	105,56	105,86
44	1503,84	3,064	2,576	0,140	5,78	2,72	53,01	94,84	105,68	106,00
45	1504,64	3,050	2,622	0,137	5,81	2,76	52,50	95,04	105,69	106,00
46	1504,68	3,076	2,589	0,148	5,81	2,74	52,91	94,59	105,69	106,01
47	1503,19	3,168	2,531	0,135	5,83	2,67	54,31	94,95	105,60	105,91
48	1505,07	3,177	2,595	0,129	5,90	2,72	53,83	95,26	105,58	105,88
49	1503,63	3,060	2,590	0,139	5,79	2,73	52,86	94,89	105,66	105,97
50	1504,41	3,018	2,584	0,135	5,74	2,72	52,61	95,03	105,71	106,03

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 50	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	1504,30	3,116	2,583	0,137	5,84	2,72	53,28	94,95	105,65	105,97
s	0,83	0,318	0,063	0,007	0,32	0,06	2,22	0,30	0,09	0,09
v	0,06	10,20	2,45	4,75	5,53	2,24	4,17	0,31	0,08	0,09

Fyzikální veličiny vyhodnocené na protokolu

E_1 - energie spotřebovaná na tření

E_2 - energie akumulovaná tabletou po vylisování

E_3 - energie uvolněná během dekomprese

E - celková energie, platí pro ni (rovnice 1):

$$E = E_1 + E_2 + E_3 \quad (1)$$

E_{lis} - energie lisování, platí pro ni (rovnice 2):

$$E_{\text{lis}} = E_2 + E_3 \quad (2)$$

Pl – plasticita, platí pro ni (rovnice 3):

$$Pl = 100 \cdot E_2 / E_2 + E_3 \quad (3)$$

7.3.3 Stanovení hmotnostní stejnoměrnosti

Z každé šarže se náhodně vybralo 20 tablet, z nichž každá byla přesně zvážena na analytických vahách Atilon s přesností na 1,0 mg. Ze zaznamenaných výsledných hodnot se vypočítal průměr a směrodatná odchylka.

7.3.4 Pyknometrická hustota

Pyknometrická hustota se stanovila pomocí heliového pyknometru AccuPyc II 1340. Do vytárované měřicí cely se daly tablety tak, aby dosahovaly přibližně 1 cm pod okraj. Měřicí cela se přesně zvážila, poté byla umístěna do pyknometru, opatřena víčkem a navážená hmotnost se zadala do pyknometru. Měření se provádělo pro každou koncentraci 5krát. Ze získaných hodnot se vypočetl průměr a směrodatná odchylka.

7.3.5 Měření rozměrů tablet, destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Rozměry a destrukční síla se měřily vždy pro 10 tablet z každé šarže. Přístroj stanovuje destrukční sílu v N s přesností na 1 N a také měří výšku a průměr tablet

s přesností na 0,01 mm. Každá tableta byla umístěna do přístroje nejprve na výšku (axiálně) a byla změřena její výška. Poté byla vložena radiálně, přístroj změřil její průměr a stanovil sílu potřebnou na její destrukci. Pevnost tablet lze pak stanovit ze vzorce (rovnice 4):

$$P = \frac{2 \cdot F}{d \cdot h \cdot \pi} \quad (4)$$

P... pevnost tablet v tahu [MPa]

F... destrukční síla [N]

d... průměr tablet [mm]

h... výška tablet [mm]

Ze získaných hodnot se vypočetl průměr a směrodatná odchylka.

7.3.6 Stanovení oděru

Pro každou šarži se do bubnu přístroje (friabilátor) umístilo vždy přibližně 6,5 g tablet, které byly nejprve odprášeny, poté zváženy a jejich přesně zjištěná hmotnost se zadala do přístroje. Buben se následně otáčel rychlostí 25 otáček za minutu po dobu 4 minut. Poté se tablety opět odprášily a přesně zvážily. Přístroj po zadání konečné hmotnosti sám vypočetl oděr v procentech.

7.3.7 Měření doby rozpadu tablet

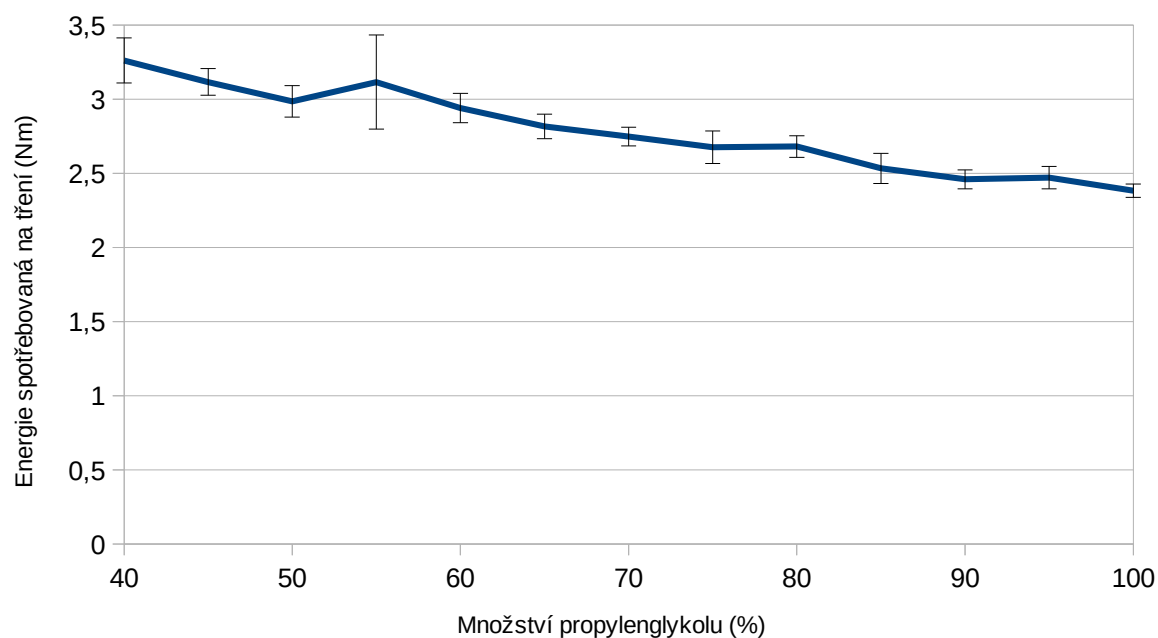
Měření doby rozpadu se provádělo se 6 tabletami z každé koncentrace na přístroji ERWEKA ZT 301. Měření probíhalo v prostředí čištěné vody temperované na $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$, do které bylo ponořeno 6 košíčků (v každém byla umístěna 1 tableta). Tablety se považovaly za rozpadlé pokud v košíčku nezbyl žádný zbytek tablety. Pokud se tableta nerozpadla do 1 hodiny bylo zaznamenaným výsledkem, že tableta se nerozpadne.

8 Výsledky

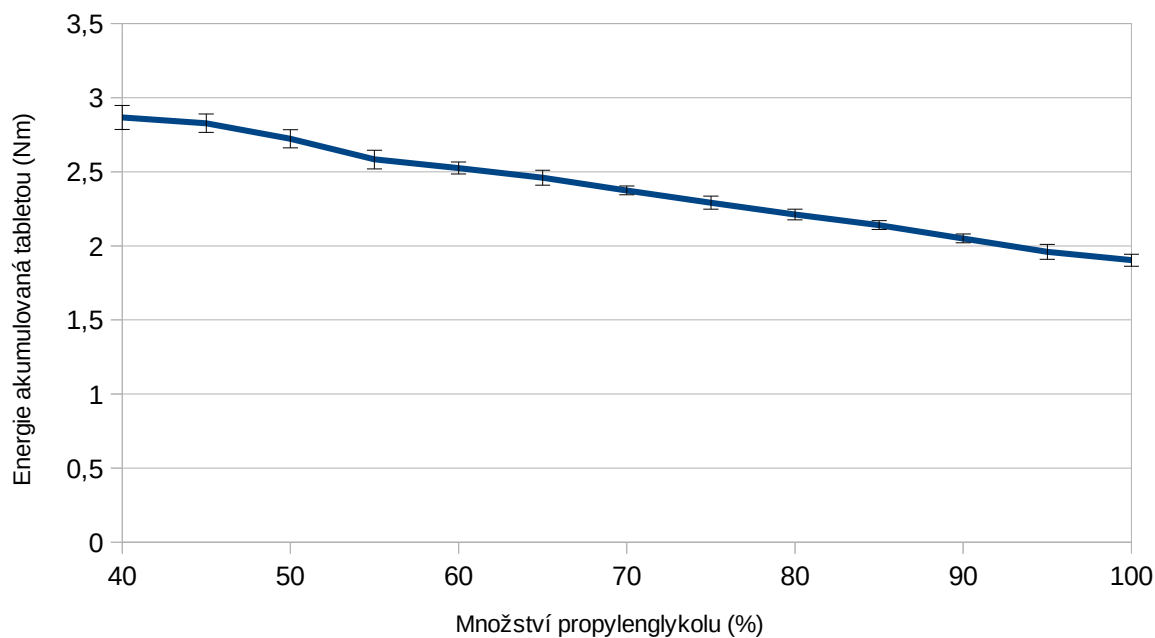
8.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabulka 5: Hodnoty energií lisovacího procesu

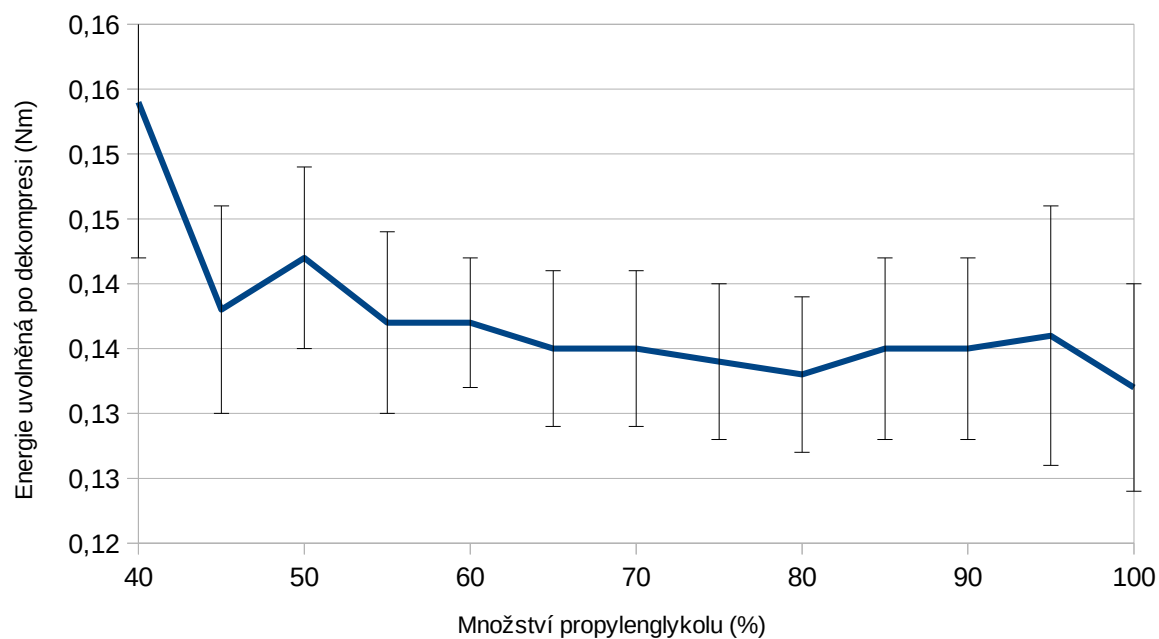
Množství propylen- glykolu v tabletovině	E ₁		E ₂		E ₃		E		P _I	
	Ø [J]	s	Ø [J]	s	Ø [J]	s	Ø [J]	s	Ø (%)	s
40	3,261	0,152	2,866	0,081	0,154	0,012	6,28	0,13	94,89	0,44
45	3,116	0,090	2,827	0,062	0,138	0,008	6,08	0,06	95,33	0,34
50	2,985	0,106	2,723	0,061	0,142	0,007	5,85	0,07	95,05	0,31
55	3,116	0,318	2,583	0,063	0,137	0,007	5,84	0,32	94,95	0,30
60	2,941	0,099	2,525	0,041	0,137	0,005	5,6	0,10	94,87	0,21
65	2,816	0,083	2,460	0,050	0,135	0,006	5,41	0,06	94,8	0,28
70	2,748	0,063	2,374	0,030	0,135	0,006	5,26	0,05	94,61	0,24
75	2,676	0,110	2,291	0,044	0,134	0,006	5,1	0,11	94,48	0,27
80	2,681	0,073	2,212	0,036	0,133	0,006	5,03	0,05	94,34	0,28
85	2,533	0,101	2,140	0,030	0,135	0,007	4,81	0,11	94,09	0,31
90	2,460	0,064	2,050	0,030	0,135	0,007	4,64	0,05	93,83	0,33
95	2,471	0,075	1,959	0,050	0,136	0,010	4,57	0,05	93,5	0,54
100	2,383	0,047	1,903	0,040	0,132	0,008	4,42	0,04	93,49	0,43



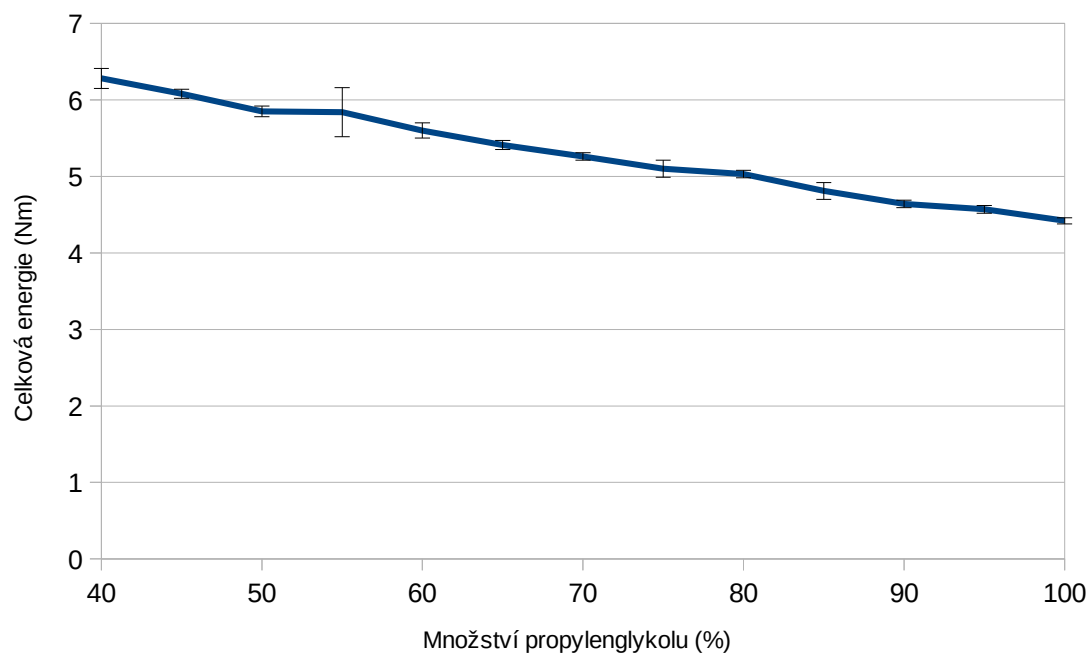
Obr. 12: Závislost Energie spotřebované na tření na množství propylenglykolu



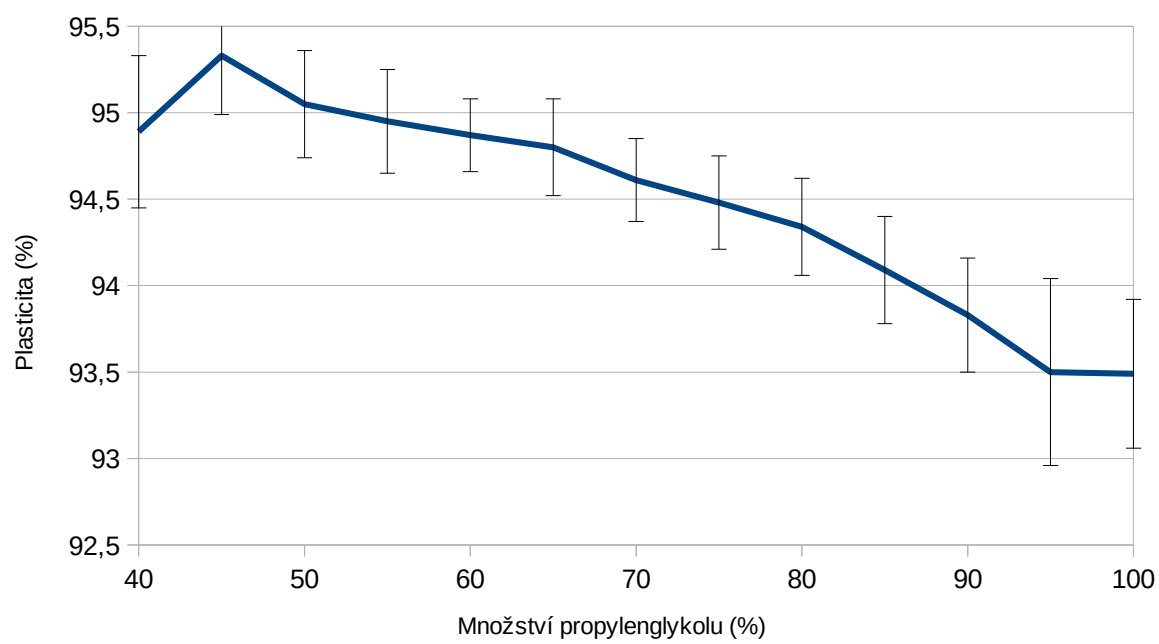
Obr. 13: Závislost energie akumulované tabletou na množství propylenglykolu



Obr. 14: Závislost energie uvolněné při dekompresi na množství propylenglykolu



Obr. 15: Závislost celkové energie na množství propylenglykolu



Obr. 16: Závislost plasticity na množství propylenglykolu

8.2 Hmotnostní stejnoměrnost

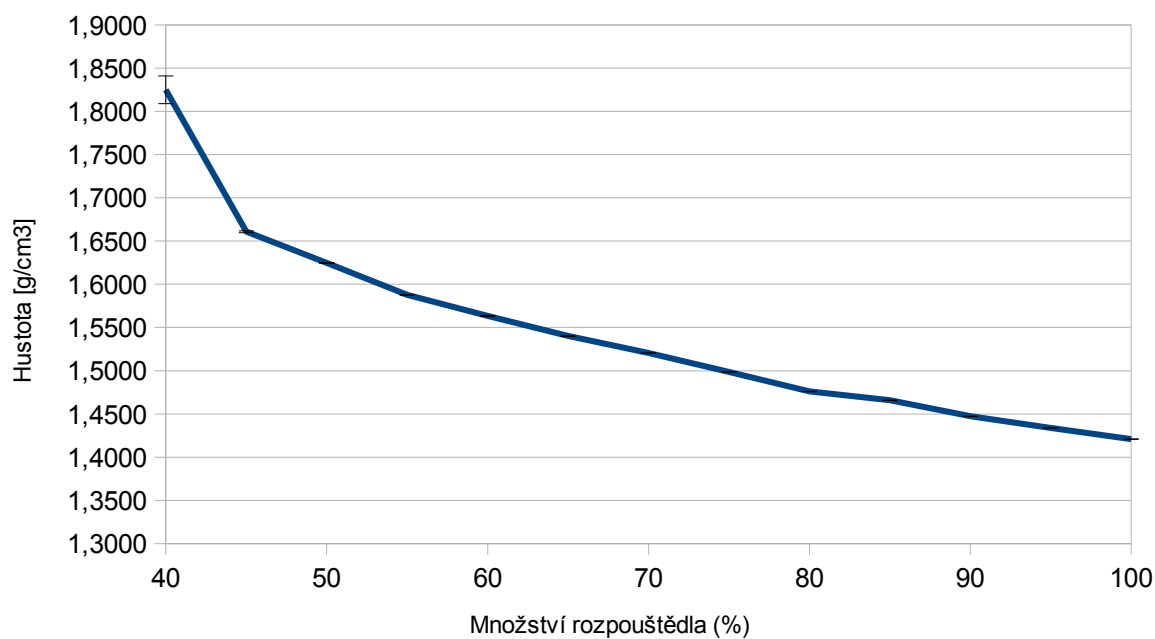
Tabulka 6: Hmotnosti tablet pro jednotlivé koncentrace

Množství rozpouštědla [%]	Průměrná hmotnost [mg]	Směrodatná odchylka
40	201,045	0,8069
45	200,525	0,4854
50	200,665	0,6459
55	203,390	0,6545
60	202,622	0,9403
65	202,480	0,8483
70	202,505	0,8976
75	203,305	0,5511
80	203,735	0,3422
85	201,315	0,9213
90	200,735	0,6393
95	201,305	0,6653
100	200,740	0,6508

8.3 Pyknometrická hustota

Tabulka 7: Pyknometrická hustota pro jednotlivé koncentrace

Množství rozpouštědla [%]	Pyknometrická hustota [g/cm ³]	Směrodatná odchylka
40	1,8250	0,0161
45	1,6607	0,0010
50	1,6246	0,0004
55	1,5876	0,0002
60	1,5635	0,0006
65	1,5402	0,0005
70	1,5205	0,0002
75	1,4986	0,0001
80	1,4760	0,0002
85	1,4659	0,0002
90	1,4472	0,0002
95	1,4339	0,0001
100	1,4209	0,0003



Obr. 17: Graf závislosti pyknometrické hustoty na množství rozpouštědla

8.4 Pevnost tablet v tahu a destrukční síla

Tabulka 8: Výška tablet, průměr tablet, destrukční síla a pevnost tablet v tahu pro jednotlivé koncentrace

Množství propylen glykolu	Výška tablet [mm]		Průměr tablet [mm]		Destrukční síla [N]		Pevnost tablet v tahu [MPa]	
	Ø	s	Ø	s	Ø	s	Ø	s
40	5,096	0,1127	8,989	0,0099	25,9	7,9924	0,3614	0,1197
45	4,952	0,1158	8,993	0,0134	20,1	3,8427	0,2878	0,0571
50	4,821	0,0522	8,998	0,0063	19,4	2,7568	0,2850	0,0425
55	4,421	0,1320	9,014	0,0084	22,9	4,8178	0,3662	0,0795
60	4,350	0,0442	9,008	0,0103	24,1	3,8427	0,3918	0,0646
65	4,253	0,0615	9,010	0,0047	20,0	4,1366	0,3331	0,0733
70	4,077	0,0688	9,007	0,0095	21,9	4,7481	0,3799	0,0822
75	3,918	0,063	9,002	0,0063	23,3	5,9638	0,4210	0,1107
80	3,743	0,0469	8,992	0,0042	24,6	2,3190	0,4656	0,0474
85	3,690	0,0506	8,999	0,0057	26,4	3,9777	0,5067	0,0808
90	3,611	0,0540	9,002	0,0063	27,5	4,0346	0,5388	0,0806
95	3,468	0,0385	8,996	0,0052	29,6	4,9486	0,6045	0,1040
100	3,393	0,0374	9,010	0,0067	31,6	1,9551	0,6583	0,0438

8.5 Oděr tablet

Tabulka 9: Oděr tablet v % pro jednotlivé koncentrace

Množství rozpouštědla [%]	Oděr [%]
40	NA
45	NA
50	NA
55	NA
60	NA
65	1,4767
70	1,2382
75	1,2633
80	1,3344
85	1,1854
90	1,2199
95	0,9466
100	1,2894

NA – hodnotu nebylo možné určit z důvodu rozpadu tablet

8.6 Doba rozpadu

Tabulka 10: Doba rozpadu pro jednotlivé koncentrace

Množství rozpouštědla [%]	Doba rozpadu [min.]
40	> 60
45	> 60
50	> 60
55	> 60
60	> 60
65	> 60
70	> 60
75	> 60
80	> 60
85	> 60
90	> 60
95	> 60
100	> 60

9 Diskuze

Praktická část této diplomové práce se zaměřila na studium vlivu množství propylenglykolu na lisovatelnost liquisolid směsí a hodnocení vlastností připravených tablet. Viskoelastické vlastnosti (E_1 - energie spotřebovaná na tření, E_2 - energie akumulovaná tabletou po vylišování, E_3 - energie uvolněná během dekomprese, E - celková energie a Pl – plasticita) se stanovily pomocí záznamu síla-dráha a získané tablety se podrobily lékopisným a dalším zkouškám (hmotnostní stejnoměrnost, pyknometrická hustota, výška, průměr, pevnost, oděr a rozpadavost tablet).

9.1 Hodnocení energetického profilu lisování

Získané hodnoty jsou uvedené v tabulce 5. Ze získaných hodnot lze vidět, že energie předlisování spotřebovaná především na tření (E_1) byla největší u tablet připravených z tabletoviny s obsahem 40 % propylenglykolu ($3,261 \pm 0,152$ J) a nejmenší u tablet s obsahem 100 % propylenglykolu ($2,383 \pm 0,047$ J). Velikost této energie s rostoucí koncentrací propylenglykolu klesala (obr. 12). Energie akumulovaná tabletou (E_2) dosahovala maxima u šarže s 40 % propylenglykolu ($2,866 \pm 0,081$ J) a naopak nejnižší hodnoty u šarže se 100 % propylenglykolu ($1,903 \pm 0,040$ J). Z výsledků hodnocení vyplývá, že energie akumulovaná tabletou měla klesající charakter v závislosti na rostoucí koncentraci propylenglykolu (obr. 13). Energie uvolněná během dekomprese (E_3) nabývala největší hodnoty u šarže s 40 % propylenglykolu ($0,154 \pm 0,012$ J) a nejnižší u šarže se 100 % propylenglykolu ($0,132 \pm 0,008$ J). Energie uvolněná během dekomprese klesala s rostoucím obsahem propylenglykolu (obr. 14), pokles ale není výrazný a všechny použité směsi mají velmi podobné hodnoty elastické energie. Z výsledků ale můžeme usuzovat, že nosič bude mít nejspíš vyšší elasticitu než jeho směsi s propylenglykolem, ale ve vyšších koncentracích kapaliny už dochází jen k minimálním změnám. Celková energie (E), která je přímo závislá na těchto energiích také klesala s rostoucím obsahem propylenglykolu v tabletovině (obr. 15). Největší hodnotu ($6,28 \pm 0,13$ J)

měla u šarže s 40 % propylenglykolu a naopak nejmenší hodnotu ($4,42 \pm 0,04$ J) měla u šarže se 100 % propylenglykolu. To je ovlivněno převážně energiemi E_1 a E_2 . Plasticita (Pl) dosahovala maxima ($95,33 \pm 0,34$ %) u tablet připravených ze směsi s množstvím 45 % propylenglykolu a minima ($93,49 \pm 0,43$ %) u tablet s koncentrací 100 % propylenglykolu. Plasticita také klesala s rostoucím množstvím propylenglykolu v tabletovině (obr. 16), což odpovídá klesající tendenci u energie E_2 .

9.2 Hodnocení hmotnostní stejnoměrnosti

Tato zkouška byla vykonána pouze pro kontrolu podmínek lisování tablet, protože každá tableta byla vyrobena samostatně (na přístroji bez automatického dávkovače tabletoviny do matrice). V tabulce 6 jsou uvedeny získané hodnoty pro jednotlivé šarže lišící se koncentrací propylenglykolu. Získané hodnoty vyhovují požadavkům lékopisu¹⁸, kdy pro tablety s hmotností 200 mg je maximální povolená odchylka 7,5 %. Vysvětlením větší hmotnosti některých tablet než byla jejich navážka (200 ± 1 mg) by mohly být hygroskopické vlastnosti propylenglykolu a velká adsorpční kapacita Neusilinu® US2, kdy navázáním vzdušné vlhkosti došlo ke zvýšení hmotnosti tablet.^{13, 33}

9.3 Hodnocení pyknometrické hustoty

Naměřené hodnoty pyknometrické hustoty (tabulka 7) ukazují, že s rostoucím množstvím rozpouštědla ve směsi dochází k poklesu měřené veličiny. Největší hustotu ($1,8250 \pm 0,01612$ g/cm³) vykazovala směs s koncentrací 40 % propylenglykolu. Nejnižší hodnota ($1,4209 \pm 0,000305$ g/cm³) pak byla stanovena u směsi s koncentrací 100 % propylenglykolu (obr. 17). Tato klesající tendence pyknometrické hustoty v závislosti na rostoucím množství rozpouštědla byla také pozorována ve studii Vraníkové et al.⁴⁷, kde bylo připraveno několik šarží tablet

s rostoucím obsahem rozpouštědla PEG 400 a lze ji vysvětlit postupným zaplňováním povrchových pórů nosiče rozpouštědlem.

9.4 Hodnocení rozměrů tablet, destrukční síly a pevnosti tablet v tahu

Z naměřených hodnot výšky tablet (tabulka 8) vyplývá, že výška tablet se zmenšovala s rostoucím obsahem propylenglykolu v tabletovině. Největší výšku ($5,096 \pm 0,1127$ mm) měly tablety s obsahem 40 % propylenglykolu v tabletovině a nejmenší ($3,393 \pm 0,0374$ mm) pak tablety s obsahem 100 % propylenglykolu v tabletovině. Zmenšující se výška tablet v závislosti na rostoucím množství rozpouštědla byla pozorována také ve studii Vraníkové et al..⁴⁷

Naměřené hodnoty průměru tablet jsou uvedeny v tabulce 7. Velikost průměru tablet se pohybovala v rozmezí od $8,989 \pm 0,0099$ mm do $9,014 \pm 0,0084$ mm, což je dáno zvolenou velikostí matrice a razidel.

Destrukční síla měla rostoucí tendenci s rostoucím podílem propylenglykolu ve směsi (tabulka 7). Nejmenší naměřená hodnota ($19,4 \pm 2,7568$ N) byla u šarže s obsahem 50 % propylenglykolu, největší ($31,6 \pm 1,9551$ N) pak u šarže s obsahem 100 % propylenglykolu. V porovnání s jinými studiemi však velikost této síly byla poměrně malá, což souvisí i s použitou nižší lisovací silou.^{48,49}

Stejná závislost byla pozorována také u vypočítaného parametru pevnosti tablet v tahu (tabulka 7). Získané hodnoty ukazují, že pevnost tablet mírně rostla s narůstajícím obsahem propylenglykolu v tabletovině. Nejvyšší hodnoty ($0,6583 \pm 0,0438$ MPa) dosahovala u tablet s koncentrací 100 % propylenglykolu.

9.5 Hodnocení oděru

Lékopis¹⁸ považuje za vyhovující stav, kdy hodnota oděru pro neobalené tablety je menší než 1,0 % a zároveň nesmí dojít během zkoušky u žádné tablety k rozpadu nebo odštípnutí větší části. V tabulce 9 jsou uvedeny výsledky hodnocení

oděru tablet. U tablet s množstvím propylenglykolu 40 % až 60 % došlo vždy v průběhu zkoušky k rozpadu minimálně 1 tablety, proto tyto tablety požadavku lékopisu na oděr neobalených tablet nevyhovovaly. Zbylé tablety měly v průběhu zkoušky úbytek hmotnosti přesahující 1 %, což znamená, že ani tyto tablety nesplňují podmínky lékopisu. Jedinou výjimku tvořily tablety s 95% koncentrací propylenglykolu s oděrem 0,9466 %, avšak i tato hodnota je poměrně vysoká.

9.6 Hodnocení doby rozpadu tablet

Lékopis ¹⁸ pro neobalené tablety stanovuje maximální dobu rozpadu 15 minut. Žádná z šestice testovaných tablet se však ani u jedné šarže tabletoviny nerozpadla během 1 hodiny (tabulka 10). Z výsledků tedy vyplývá, že tablety ani jedné šarže nesplňují požadavky lékopisu.

Delší doba rozpadu tablet s Neusilinem[®] může být způsobena špatnými dezintegračními vlastnostmi tohoto silikátu. ⁵⁰ Ve studii publikované autory Dias et al. ⁴⁹ k rozpadu tablet tvořených Neusilinem[®] US2 (nosič) také nedošlo, nicméně po přidání rozvolňovadla 10% hydrogenfosforečnanu vápenatého se tablety rozpadly do 3 minut. ⁴⁹

Obdobné výsledky testu doby rozpadu uvádí i výrobce Fuji Chemical Industry Co., kdy tablety tvořené pouze Neusilinem[®] a kluznou látkou stearanem hořečnatým mají dobu rozpadu větší než 30 minut, ale přidáním 5 % vhodného rozvolňovadla lze dobu rozpadu výrazně snížit. Nejkratší dobu rozpadu měly tablety za užití rozvolňovadla sodné soli kroskarmelosy (18 sekund) nezávisle na užitém lisovacím tlaku. ⁵¹

10 Závěr

V experimentální části této diplomové práce se hodnotil vliv množství propylenglykolu na lisovatelnosti směsí Neusilin® US2 a jakostní parametry vzniklých tablet. Pomocí záznamu síla-dráha se zhodnotily viskoelastické vlastnosti směsi v průběhu lisování, vlastnosti připravených tablet se hodnotily pomocí těchto zkoušek: hmotnostní stejnoměrnost, pyknometrická hustota, výška a průměr, pevnost, oděr a doba rozpadu tablet. Toto hodnocení poskytuje důležité informace o kvalitě tablet a tedy i o vhodnosti využití dané tabletoviny.

Z výsledků hodnocení energií vznikajících při lisovacím procesu vyplývá, že energie a plasticita klesají v závislosti s rostoucím obsahem propylenglykolu v tabletovině. Z hodnocení pyknometrické hustoty, která je klesající s rostoucím množstvím propylenglykolu v tabletovině, lze usuzovat, že dochází k postupnému zaplňování povrchových pórů nosiče rozpouštědlem. Průměr tablet byl přibližně konstantní. Výška tablet klesala s rostoucím obsahem propylenglykolu v tabletovině a také s rostoucí pyknometrickou hustotou tablet. Pevnost tablet byla poměrně nízká a mírně se zvětšovala se zvyšujícím se obsahem propylenglykolu. Pouze tablety s koncentrací 95 % propylenglykolu vyhovovaly zkoušce na oděr, ale hodnota (0,9466 %) se blížila povolenému limitu (1 %). Tablety ostatních šarží nesplňovaly tyto požadavky. Tablety ani jedné ze šarží nesplňovaly limit pro dobu rozpadu (>15 minut). Nerozpadly se ani po hodině testování.

Z hodnocení pevnosti tablet v tahu, oděru tablet a doby rozpadu tablet vyplývá, že lisovací síla 1,5 kN není pravděpodobně dostačující k dosažení odpovídající kvality tablet obsahujících Neusilin® US2 a propylenglykol. Je tedy potřeba vhodně upravit lisovací proces a složení tabletoviny přidáním vhodných látek (např. rozvolňovadlo).

11 Literatura

- (1) VRANÍKOVÁ, B., A. FRANC, J. GAJDZIOK. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia* 2014, **24**, 312–314.
- (2) KHAN, I., P. ARJARUYA, C. SHARMA, S. SAHNI, G. SHARMA, V. GUPTA. Lquisolid Technology: A Novel Concept. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 2017, **5**, 1-7.
- (3) KHALED A. K., Y. A. ASIRI, Y. M. EL-SAYED. In vivo evaluation of hydrochlorothiazide lquisolid tablets in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics* (2001), **222**, 1–6.
- (4) BATRA N., A. K. MISHRA. Enhancement of solubility and dissolution rate of fenofibrate by using lquisolid technique. [offline]. Dostupné z: ijheps.org/home/download_file/TmF2bmVldC5wZGY=
- (5) NOKHODCHI, A., Christina M. HENTZSCHEL, Claudia S. LEOPOLD. Drug release from lquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opinion on Drug Delivery* [online]. 2011, **8**(2), 191-205 [cit. 2018-04-26]. DOI: 10.1517/17425247.2011.548801. ISSN 1742-5247. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2011.548801>
- (6) NAGABANDI V. K., T. RAMARAO, K. N. JAYAVEERA. Lquisolid compacts: A novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* (2011), **1** (3), 89-102.
- (7) KARMARKAR, AMRIT B., INDRAJEET, D. GONJARI, AVINASH, H. HOSMANI, PANDURANG, N. DHABALE, SATISH, B. BHISE. Lquisolid Tablets: A Novel Approach for Drug Delivery. *International Journal of Health Research*, March 2009; **2**(1): 45-50 (e2111p93-98)

- (8) NIKHIL B. S., B. G. SHEETAL, B. S. RAVINDRANATH. Lquisolid systems: solubility enhancement of poor water soluble drugs. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, **4** (3), 1748-1765.
- (9) LOHITHASU D., J. V. RAMANA, P. GIRISH, I. N. S. HARSHA, G. MADHU, K. LAVANYA, D. SWATHI. A latest review on liquisolid technique as a novel approach. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, **3** (4), 479–493.
- (10) SPIREA S. Lquisolid systems and methods of preparing same, 2002. US 6423339 B1
- (11) LU, M., H. XING, J. JIANG, X. CHEN, T. YANG, D. WANG a P. DING. Lquisolid technique and its applications in pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, **12** (2), 115-123.
- (12) SKLENÁŘ, Z., Magistraliter receptura v dermatologii, Praha Galén c2009. ISBN 978-80-7262-588-8
- (13) ROWE, R. C., P. J. SHESKEY a S. C. OWEN. *Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen*. 5th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2006. ISBN 08-536-9618-7.
- (14) VINOD, M., N. JITENDRA, P. KOMAL, Ch. RAHUL, K. GOKUL. Enhancement of Solubility with Formulation & in-vitro Evaluation of Oral Nateglinide Compacts by Lquisolid Technique. *Advances in Diabetes and Metabolism*, 2013, **1** , 57 – 64.
- (15) 1,2-Propanediol, ChemIndustry.ru (online), 2000-2010, [cit. 2018-03-26], dostupné z <http://chemindustry.ru/1,2-Propanediol.php>

- (16) CHELLA, N., S. NALINI a R. T. RAMA. Use of the liquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2012, **2** (5), 502-508.
- (17) BHAIKAV, B. A., M. S. JADHAV A R. B. SAUDAGAR. Formulation and evaluation of liquisolid tablet of felodipine. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, **4** (3), 144-160.
- (18) *Český lékopis 2009*, Vyd. 1., 2009, Praha, Grada Publishing, ISBN 978-802-4729-947
- (19) AKINLADE, B., A. A. ELKORDY, E. A. ESSA a S. ELHAGAR, Liquisolid Systems to Improve the Dissolution of Furosemide. *Scientia Pharmaceutica*, 2010, **78** (2), 325-344.
- (20) VRANÍKOVÁ, B., J. GAJDZIOK, D. VETCHÝ, B. KRATOCHVÍL, L. SEILEROVÁ, Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva, *Chemické listy*, 2013, **107**, 681-687.
- (21) EL-MAHDY EL SAYYAD, N. M., A. BADAWI, M. E. ABDULLAH, N. S. ABDELMALAK, Dissolution enhancement of leflunomide incorporating self emulsifying drug delivery systems and liquisolid concepts, *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 2017, **55** (1), 53-62.
- (22) ASHOKBHAI, M. K., Dr. T. SERESIYA. Formulation, optimization and evaluation of liquisolid tablets containing tadalafil. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 2015, **6** (6), 991-1001.
- (23) CAPROL®PGE 860, ABITEC Corporation (online), 2014, [cit. 2018-04-29], dostupné z <https://www.pharmacompass.com/jAssets/pdf/edqm/application/caprol-pge-860.pdf>

- (24) AKINLADE, B., A. A. ELKORDY, E. A. ESSA a S. ELHAGAR, Liquisolid Systems to Improve the Dissolution of Furosemide. *Scientia Pharmaceutica*, 2010, **78** (2), 325-344.
- (25) ELKORDY, A. A., X. N. TAN, E. A. ESSA, Spironolactone release from liquisolid formulations prepared with Capryol™ 90, Solutol® HS-15 and Kollicoat® SR 30 D as non-volatile liquid vehicles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, **83** (2), 203-223.
- (26) VRANÍKOVÁ, B. a J. GAJDZIOK. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development, *Acta Pharmaceutica*, 2013, **63**, 447-465.
- (27) VRANÍKOVÁ, B., J.GAJDZIOK, Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materiál for liquisolid system, *Acta Polonie Pharmaceutica – Drug Research*, 2015, **72** (3), 539-549.
- (28) PANDA, A., D. M. BIYANI. Studies on liquisolid system as a technique to modify the dissolution rate of nifedipine, *American Journal of Pharmtech Research*, 2013, **3** (1), 686-698.
- (29) JAVADZADEH Y., H. SHARITATI, E. MOVAHNED-DANESH a A. NOKHODCHI. Effect of some commercial grades of microcrystalline cellulose on flowability, compressibility, and dissolution profile of piroxicam liquisolid compacts. *Drug Development and Industril Pharmacy*, 2009, **35**, 243-351.
- (30) ELKORDY, A. A., U. BHANGALE, N. MURLE a M. F. ZARARA. Combination of lactose (as a carrier) with Cremophor® EL (as a liquid vehicle) to enhance dissolution of griseofulvin. *Powder technology*, 2013, **246**, 182-186.

(31) VEEGUM® Magnesium Aluminum Silicate VANATURAL® Bentonite Clay For Personal Care and Pharmaceuticals, Vanderbilt minerals LLC, (online), [cit. 2018-04-29].

Dostupné z:

http://www.vanderbiltminerals.com/ee_content/Documents/Technical/VEEGUM_VANATURAL_P_C_Pharma_Web.pdf

(32) Product information about Neusilin®, (online)), 2009-2010, [cit. 2018-04-10].

Dostupné z:

<http://www.neusilin.com/product/index.php>

(33) Excipients-Neusilin®, (online), 2016, [cit. 2018-04-10].

Dostupné z: <http://fujichemicalusa.com/products/excipients/>

(34) JADHAV, N.R., P.V. IRNY a U.S. PATIL, Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2017, **38**, 97-106.

(35) Oil adsorption capacity of Fuicalin® and other commercially available DCPA's, Pharmaceutical technical newsletter, Fuji chemical industry, (online), 2009, [cit. 2018-04-11].

Dostupné z:

http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0901.html

(36) Product information about Fujicalin®, (online), 2016, [cit. 2018-04-11].

Dostupné z:

<http://www.fujicalin.com/product/>

(37) HENTZSCHEL, CH. M., A. SAKMANN a C. S. LEOPOLD, Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011, **37** (10), 1200-1207.

- (38) JAVADZADEH, Y., L. MUSAALREZAEI a A. NOKHODCHI, Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices, *International journal of pharmaceutics*, **362**(1), 102-108.
- (39) CHANDEL, P., R. KUMARI, A. KAPOOR, Liquisolid technique: An approach for enhancement of solubility, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2013, **3** (4), 131-137.
- (40) NILESH G., K. MOHAN, W. SANDEEP, N. PRAVIN, Liquisolid compact: A novel approach to enhance solubility and dissolution rate, *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Analysis*, 2015, **3** (1), 1-10.
- (41) AEROSIL[®] colloidal silicon dioxide for semi-solid dosage forms, (online), 2018, [cit. 2018-04-12]. Dostupné z:
<http://www.aerosil.com/product/aerosil/en/industries/pharmaceuticals/semisolid-drug-forms/>
- (42) Aerosil[®]: High Transparency, Low Cost, (online), 2008, [cit.]. Dostupné z:
<http://corporate.evonik.com/en/media/search/pages/news-details.aspx?newsid=5223>
- (43) PATEL, T., L. D. PATEL, B. N. SUHAGIA, T. SONI a T. PATEL, Formulation of fenofibrate liquisolid tablets using central composite design, *Current Drug Delivery*, 2014, **11**, 11-23.
- (44) ONDREJČEK, P., M. ŘEHULA, P. SVAČINOVÁ, J. STONIŠ a M. RABIŠKOVÁ, Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků, *Chemické Listy*, 2014, **108**, 687-693.

- (45) SUTHAR, M. J., A. RAVAL, R. R. PATEL a L. D. PATEL, Formulation and evaluation of immediate release tablet of rosuvastatin calcium by liquisolid compact technique, *Journal Of Biological Science*, 2016, 2 (5), 18-35.
- (46) VRANÍKOVÁ, B., J. GAJDZIOK a D. VETCHÝ, Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2014, 20 (7), 839-844.
- (47) VRANÍKOVÁ, B., J. GAJDZIOK a D. VETCHÝ, Modern evaluation of liquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two different methods, *BioMed Research International*, 2015, 20 (7), 1-12.
- (48) HENTZSCHEL, C. M., M. ALNAIEF, I. SMIRNOVA, A. SAKMANN a C. S. LEOPOLD, Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012, 80 (1), 130-135.
- (49) DIAS, R. J., K. K. MALI, V. S. GHORPADE, V. D. HAVALDAR a V. R. MOHITE, Formulation and evaluation of carbamazepine liquisolid compacts using novel carriers, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2017, 51 (26), S69-S78.
- (50) Garud, A. A. a R. R. Shah, Formulation and optimization of liquisolid tablets of olmesartan medoxomil using 3^2 factorial design, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2017, 8 (11), 4682-4693.
- (51) Product information about Neusilin® US2, (online), 2007, [cit. 2018-04-20].
Dostupné z:
http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0711.html